



Nitrosaminy – aktuální

Ing. Zuzana Fliegerová

Posuzovatel oddělení posuzování chemických a rostlinných přípravků

Obsah prezentace

- 👁 Od problému k běžné praxi
- 👁 Registrované přípravky
- 👁 Žádosti o nové registrace
- 👁 Aktuální Q/A + nástroje k určení AI – CPCA a EAT
- 👁 Postup SÚKLu pro registrované přípravky
- 👁 Doporučený postup pro držitele
- 👁 Less-than-lifetime
- 👁 Doporučený postup pro žadatele o nové registrace
- 👁 Zvláštní případy
- 👁 Vhodná metoda

Od problému k běžné praxi

- 🕒 Nitrosaminy v našem hledáčku – od roku 2018, v roce 2019 zahájeno Call for review
- 🕒 Registrované přípravky v současné době
 - Call for review (krok 1, 2 a 3) má být hotov
 - Držitelé rozhodnutí o registraci sledují platné požadavky a pokud dojde ke změně, relevantně reaguji
- 🕒 V rámci nových registrací – zaběhnuté postupy
- 🕒 Pravidelně aktualizované pokyny:

[nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf \(europa.eu\)](#)

[appendix-1-acceptable-intakes-established-n-nitrosamines_en.xlsx \(live.com\)](#)

[Appendix 2 \(europa.eu\)](#)

[Microsoft Word - Appendix 3 Rev 1 \(europa.eu\)](#)

Registrované přípravky

- 🕒 Call for review – Step 1, 2, 3 – termíny uplynuly – nelze prodlužovat
- 🕒 Všichni držitelé rozhodnutí o registraci, kteří dosud SÚKLu neoznámili zjištěné hladiny nitrosaminů, by tak měli učinit přednostně, včetně všech aktualizací předchozích oznámení.
- 🕒 Kde Call for review držitel dokončil – nutno **sledovat aktuální pokyny**
- 🕒 Původně identifikované riziko nebo původní závěr „no risk“ se může na základě nových informací změnit → je v **odpovědnosti držitele** bezodkladně konat
- 🕒 AI zveřejňované v Appendix 1 – každý nově zveřejněný AI uveden z důvodu, že byl příslušný nitrosamin alespoň jednou detekován → v odpovědnosti držitele zahrnout jej do aktualizovaného hodnocení rizika → povinnost předložit aktualizaci Step-2

Žádosti o nové registrace

- 👁 Kompletní zpráva z analýzy rizika přítomnosti nitrosaminů v konečném přípravku – standardní součástí Modulu 3
 - Součástí může být analýza rizik od výrobce léčivé látky, nemůže ale analýzu rizik předkládanou žadatelem nahradit
 - Závěr vždy musí učinit žadatel
- 👁 V rámci DCP předkládán formulář
[CMDh 439 2022 Rev.0 03 2022 clean - Template for nitrosamine risk evaluation.docx \(live.com\)](#)
 - Nenahrazuje zprávu o analýze rizik, jen ji doplňuje
 - Doporučeno předkládat i v rámci NAR
- 👁 Je-li riziko vzniku nitrosaminu – nutno provést testování vhodnou metodou
- 👁 Před spuštěním MRP/RUP – silně doporučeno provést revizi analýzy rizik s ohledem na aktuální informace a předložit v rámci žádosti o změnu aktualizovanou analýzu

Nejnovější aktualizace Q/A k nitrosaminům

👁️ Leden 2024

- Otázka 3 – pro nitrosaminy klasifikované v Appendix 1 jako nemutagenní není nutné předkládat výsledky potvrzujícího testování
- Otázka 9 – doplněno upřesnění, že metoda pro stanovení nitrosaminů má být vyvinuta s ohledem na AI stanovený podle postupů definovaných v Q/A 10
- Otázka 10 – nitrosaminy vyhodnocené jako nemutagenní na základě dobře provedené *in vivo* studie lze kontrolovat dle ICH Q3A, Q3B; informace, že AMES testy provedené ne zcela dle EAT lze předkládat pouze do 31.1.2024

👁️ Appendix 1

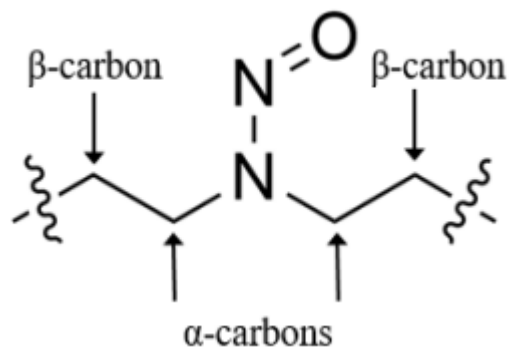
- Nyní v podobě excelovského listu

👁️ Květen 2024

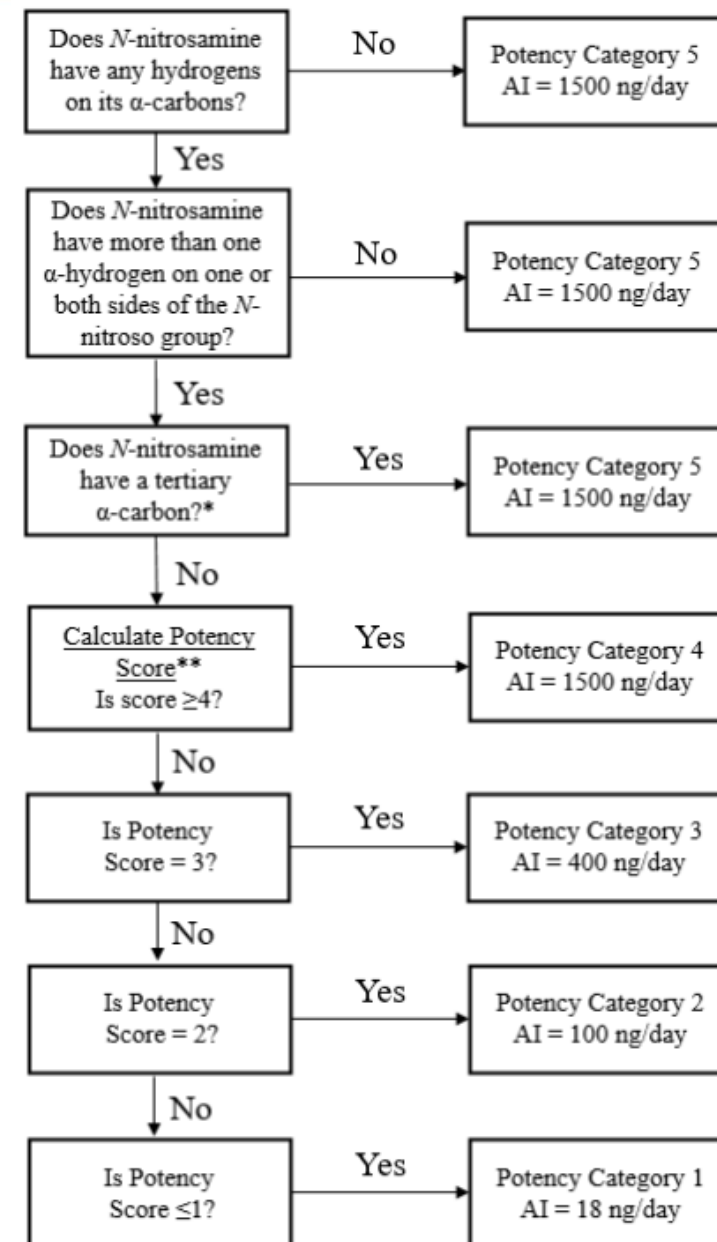
- Otázka 10 – všechny AMES testy zahájené po srpnu 2023 musí splňovat požadavky EAT protokolu (viz Appendix 3), vypuštěna možnost výjimky z těchto podmínek pro AMES testy zahájené před srpnem 2023

Nástroj k stanovení AI pro nitrosaminy – CPCA

- ☉ Zásadní aktualizace Q/A v červenci 2023 – kategorizace nitrosaminů podle jejich karcinogenní potence (Carcinogenic Potency Categorization Approach – CPCA)
- ☉ Vychází z identifikace strukturních prvků o určitých vlastnostech
- ☉ Rozdělení do pěti kategorií na základě počtu α -uhlíků a tzv. skóre potence



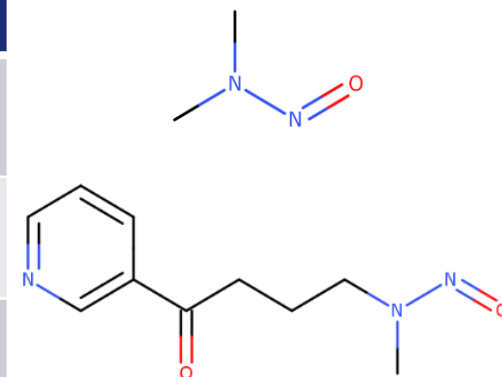
- ☉ Skóre potence = skóre odpovídající počtu α -uhlíků + deaktivací skóre + aktivační skóre



Nástroj k stanovení AI pro nitrosaminy – CPCA

CPCA kategorie

Kategorie	AI	
1	18 ng/den	= class specific AI – nitrosaminy s vysokým karcinogenním potenciálem
2	100 ng/den	Nitrosaminy s karcinogenním potenciálem blízkým NDMA* a NNK**, pro které jsou dostupná robustní data
3	400 ng/den	Nitrosaminy mající ve srovnání s kategorií 2 ve struktuře deaktivující skupiny
4	1500 ng/den	Nitrosaminy, které mohou být metabolicky aktivovány, ale předpokládá se u nich nízký karcinogenní potenciál – limit v souladu s TTC dle ICH M7
5	1500 ng/den	Nitrosaminy, kde se nepředpokládá, že jsou metabolicky aktivovány – limit v souladu s TTC dle ICH M7

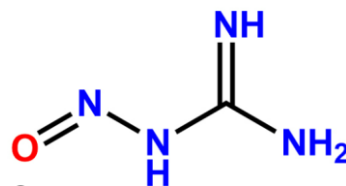
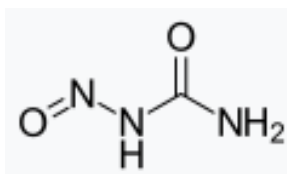
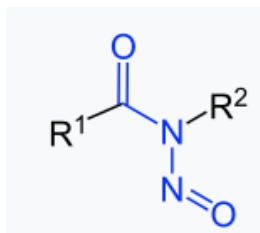


NDMA = N-nitrosodimethylamin, NNK = 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanon)

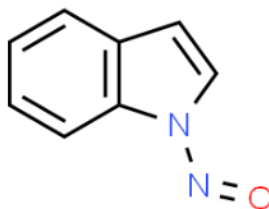
Nástroj k stanovení AI pro nitrosaminy – CPCA

Kdy nelze CPCA použít

- CPCA je aplikovatelné pouze na molekuly, kde je na obou stranách molekuly atom uhlíku a ten navíc nesmí být vázán dvojnou vazbou na heteroatom, např. *N*-nitrosamidy, *N*-nitrosomočoviny, *N*-nitrosoguanidiny



- Dále nitroso skupina nesmí být vázána na atom dusíku, který je součástí aromatického kruhu



Enhanced AMES test (EAT)

- 🌀 Vylepšené podmínky AMES testu speciálně vyvinuté pro nitrosaminy
- 🌀 Popsán v Appendix 3
 - V březnu 2024 vydána aktualizovaná verze
 - Přidán „check-list“ informací požadovaných pro EAT, který lze použít k předložení souhrnu použitých podmínek a získaných výsledků.

Test substance:

Sponsor:

Test facility:

GLP compliance: Y/N

Study Initiation Date:

Experimental Start Date:

Experimental Completion Date:

EAT requirements	Conditions used in EAT	Comments
Strains: (e.g. <i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537 and <i>E. coli</i> WP2 uvrA (pKM101))		
Preincubation method, 30 min		
S9	rat (30%) hamster (30%)	
Solvent used and volume ¹ (μL) (a)		
Volume of preincubation mix (μL) (b)		
Solvent concentration in preincubation (% v/v) ¹		
Concentrations tested (μg/plate)		
Nitrosamine positive control 1 (μg/plate), including solvent concentration (% v/v) ^{2,3}		
NDSRI positive control 2 (μg/plate), including solvent concentration (% v/v) ^{2,3}		
Non-nitrosamine positive controls ^{2,4}		
Negative controls ²		
Result (positive/negative)		

Postup SÚKL pro registrované přípravky

- 👁 Step-2 → scénář A, B, C, D
- 👁 **Scénář C** (méně než 10 % AI) – SÚKL eviduje a uzavírá, na Step-2 neodesílá držiteli odpověď
- 👁 **Scénář B** (obsah nitrosaminu více než 10 % AI, ale pod AI) – SÚKL eviduje, na Step-2 neodesílá držiteli odpověď a uzavírá po schválení žádosti o změnu na implementaci kontrolní strategie
- 👁 **Scénář A** (výskyt nitrosaminu nad AI)
 - **V rámci EU se stanoví lead MS** → vypracována hodnotící zpráva – odesílá se držiteli
 - Držitel může požádat o vyšší dočasný limit na základě LTL – viz otázka 22 z Q/A na nitrosaminy
 - Lead MS může vydat doporučení ohledně přijatelnosti LTL, konečné rozhodnutí je ale vždy na národní autoritě
 - Ve výjimečných případech mohou být vyzváni ostatní držitelé registrací přípravků se stejnou léčivou látkou k předložení výsledků analýz bez ohledu na to, jaký byl výstup ze Step-1

Postup SÚKL u pro registrované přípravky

Scénář D (nový nitrosamin bez stanoveného AI)

- Zpracování SÚKLem se liší dle procedury, kterou byl daný přípravek registrován
- CZ je CMS – případ řeší RMS
- CZ je RMS nebo se jedná o NAR registraci – případ řeší CZ
- **Rutinně se nepřiděluje lead MS**
- Lead MS jen pro případ, že se nevyužije ke stanovení AI přístup kategorizace (CPCA) a jsou použity jiné postupy nebo po určení AI dle CPCA se případ překlopí do scénáře A
- Držitel může požádat o vyšší dočasný limit na základě LTL – viz otázka 22 z Q/A na nitrosaminy na dobu implementace CAPA, max. 3 roky
- RMS/Lead MS může vydat doporučení ohledně přijatelnosti LTL, konečné rozhodnutí je ale vždy na národní autoritě

Doporučený postup pro držitele

Scénář A

- Pro nadlimitní obsah nitrosaminu – držitel zpracuje a předloží zprávu, kde budou obsaženy minimálně následující informace:
 - Limit vypočtený na základě oficiálního AI a MDD
 - Identifikace testovaných šarží, obsah nalezeného nitrosaminu, případný návrh použití limitu na základě LTL
 - Popis a validace analytické metody
 - Zkoumání kořenové příčiny vzniku nitrosaminu
 - Plán zmírnění rizika a navrhované CAPA
 - Kompletní „návod“ – viz formulář na hodnotící zprávu: [CMDh 431 2021 Rev.1 2023 04 - Nitrosamine assessment outcome step 2 template.docx \(live.com\)](#)
- Příklad se nahlásí do uzlu RAN
- **Je třeba požádat o souhlas všechny NCA, kde plánuje držitel na trh uvádět šarže odpovídající vyššímu dočasnému limitu**

Doporučený postup pro držitele

Scénář D

- Držitel zpracuje přeloží zprávu, kde budou obsaženy informace:
 - Struktura, chemický název
 - Zkoumání kořenové příčiny vzniku nitrosaminu
 - Stanovení AI dle CPCA (pokud je to možné) a limit vypočtený na základě navrhovaného AI a MDD
 - Testované šarže, obsah nalezeného nitrosaminu
 - Popis a validace analytické metody
 - Pro obsah nitrosaminu pod limitem – překlopení na scénář B nebo C
 - Pokud je obsah nitrosaminu nad stanoveným AI, držitel má následující možnosti:
 - Může požádat o vyšší dočasný limit na základě LTL – viz otázka 22 z Q/A na nitrosaminy na dobu implementace CAPA, max. 3 roky
 - Může provést EAT a v případě negativního výsledku je možno aplikovat limit 1500 ng/den.
 - Může být navržen limit na základě výsledků read across nebo dobře provedené *in vivo* studie
 - Zároveň pro nadlimitní obsah je třeba zpracovat plán zmírnění rizika a navrhované CAPA
 - **Je třeba požádat o souhlas všechny NCA, kde plánuje držitel na trh uvádět šarže odpovídající vyššímu dočasnému limitu**

Less-than-lifetime

- ☉ V případě, že je překročen limit, může lead MS a NCA zvážit souhlas s použitím dočasného limitu stanoveného na principu „less-than-lifetime“ (LTL)
- ☉ Vychází z LTL přístupu dle pokynu ICH M7 a nastavuje možnost násobení limitu faktory, které byly vypočteny na základě konzervativního přístupu

Trvání léčby	Méně než 12 měsíců	Více než 12 měsíců
Dočasný limit	13,3 x AI	6,7 x AI

- Limit nesmí přesáhnout 1,5 µg/den pro CPCA kategorie 1 – 4, vyšší limit lze nastavit pouze pro kategorii 5 nebo pokud pro příslušný nitrosamin byl negativní výsledek EAT
- ☉ Účel – zajištění dostupnosti léčiv
- ☉ Podmínky souhlasu s LTL limitem
 - Držitel stanovil CAPA a pracuje na jejich implementaci a to bezodkladně
 - Časový harmonogram implementace je v rámci 3 let od data zveřejnění oficiálního limitu (viz Appendix 1)
 - Jedná se o registrovaný přípravek
- ☉ O použití dočasného limitu musí držitel požádat každou dotčenou NCA
- ☉ Dočasný limit není určen k implementaci do specifikace konečného přípravku

Doporučený postup pro žadatele o nové registrace

- 👁 Žadatel předkládá analýzu rizika přítomnosti nitrosaminů v konečném přípravku jako součást Modulu 3
- 👁 Pokud je identifikováno riziko – nutno **předložit výsledky potvrzujícího testování** na konečném přípravku
- 👁 Nitrosamin se stanoveným AI
 - Obsah v přípravku musí být pod oficiálním limitem (při propouštění i v průběhu stabilit)
- 👁 Nový nitrosamin
 - Struktura, chemický název
 - Testované šarže, obsah nalezeného nitrosaminu
 - Popis a validace analytické metody
 - Zkoumání kořenové příčiny vzniku nitrosaminu
 - Stanovení AI dle CPCA (pokud je to možné) a navrhovaný limit
 - Pro obsah nitrosaminu pod limitem → návrh kontrolní strategie
 - Pro obsah nitrosaminu nad vypočteným AI:
 - Primárně je třeba zpracovat plán zmírnění rizika a navrhované CAPA
 - Žadatel může provést EAT a v případě negativního výsledku je možno aplikovat limit 1500 ng/den.
 - Může být navržen limit na základě výsledků read across nebo dobře provedené *in vivo* studie
- 👁 V rámci žádostí o nové registrace **nelze aplikovat LTL**

Zvláštní případy

👁 Pro nitrosamin je stanoven v Appendix 1 oficiální AI na jiném základě než CPCA

→ obecně platí, že CPCA „nepřebíjí“ automaticky AI stanovený na jiném základě

ALE ... lze požádat příslušnou NCA / lead MS o revizi limitu → proběhne hodnocení návrhu na úrovni pracovní skupiny EMA

- SÚKL doporučuje takové žádosti podávat jen výjimečně, v odůvodněných případech
- Nemělo by se jednat o nástroj ke změně scénáře B na scénář C (a tedy možnost vypuštění zkoušky ze specifikace)

👁 AI pro nitrosamin nelze stanovit pomocí CPCA

- Použije se class specific TTC 18 ng/den
- Navrhne se AI na základě dalších možností dle Q/A 10 – jsou dostupná specifická data o karcinogenitě (lze stanovit TD50), využije se přístupu SAR a read across nebo je předložen negativní výsledek EAT

👁 Revize limitu zveřejněného v Appendix 1

- Předložení negativního výsledku AMES testu – proběhne hodnocení RMS/NCA (EMA prosí i o předkládání pozitivních výsledků)
- Předložení studie mutagenity *in vivo* nebo nová data read across – je určen lead MS a hodnocení proběhne ve spolupráci s EMA

👁 Poznámka: pozitivní výsledky *in vivo* studie v tuto chvíli nelze využít ke stanovení AI

Co je vhodná metoda pro analýzu?

- 👁 Metoda musí být dostatečně citlivá pro detekci a kvantifikaci stopových množství
- 👁 Dostatečně citlivá = vývoj s ohledem na přístupy definované v Q/A 10
- 👁 Požadavky na metodu:

Účel testování	Požadavky na metodu
Rutinní zkouška ve specifikaci	LoQ ≤ limit odvozený z AI
Odůvodnění „skip testing“	LoQ ≤ 30 % limitu odvozeného z AI
Odůvodnění vynechání zkoušky	LoQ ≤ 10 % limitu odvozeného z AI

- 👁 V případě přítomnosti více nitrosaminů v jednom přípravku
 - Lze použít samostatné metody
 - Při použití jedné společné metody – nutno prokázat selektivitu



DĚKUJEME ZA POZORNOST

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz