



NITROSAMINY – SOUČASNÁ SITUACE

Ing. Zuzana Fliegerová

Oddělení posuzování chemických a rostlinných přípravků

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Používané zkratky

AI = Acceptable Intake

API = léčivá látka

CAP = centralizovaná procedura

CAPA = nápravná a preventivní opatření

DCP = decentralizovaná procedura

GLP = Good Laboratory Practice

IRN = Incident Review Network

LTL = less-than-lifetime

MA = registrace

MAH = držitel registrace

MRP = procedura vzájemného uznávání

MS = členský stát

NAP = národní procedura

NCA = národní autorita

NMEG = Nitrosamine Multidisciplinary Expert group

RAN = Rapid Alert Network

SAR = structure-activity-relationship

SWP = Safety Working Party, nově NcWP = Non-clinical working party

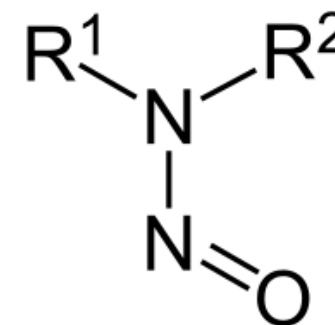
TTC = threshold of toxicological concern

Obsah přednášky

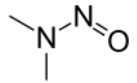
- Co jsou to nitrosaminy
- Rizikové faktory vzniku nitrosaminů
- Historie a kde se nyní nacházíme
- Step 2 – scénáře a, b, c, d
- Step 2 – prioritizace případů
- Step 2 – jak předkládat výstup?
- Nastavení limitů pro nitrosaminy
- Nitrosaminy a lékopis
- Nitrosaminy v rámci životního cyklu registrovaných přípravků
- Nitrosaminy v rámci běžících registrací

Co jsou to nitrosaminy?

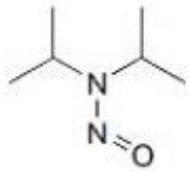
- ☉ Látky vznikající za určitých podmínek reakcí dusitanů (kyseliny dusité) a sekundárních aminů (aminokyseliny, biogenní aminy, některá aromata aj.)
- ☉ Považovány za karcinogenní a mutagenní
- ☉ Vznikají zejména v potravinách zpracovatelskými procesy jako jsou sušení, uzení, nakládání, smažení/grilování
 - Výskyt prokázán (desítky – stovky $\mu\text{g/kg}$) především v uzených masech, sýrech, rybách, v nižších množstvích v nakládané zelenině, pivu, whisky.
- ☉ V léčivých přípravcích vznikají
 - Při výrobě léčivé látky z výchozích surovin, meziproduktů, reaktantů, rozpouštědel
 - Při výrobě lékové formy (léčivého přípravku)
 - Jako produkt skladování (degradační produkt)
 - Křížovou kontaminací



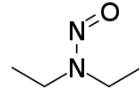
Co jsou to nitrosaminy?



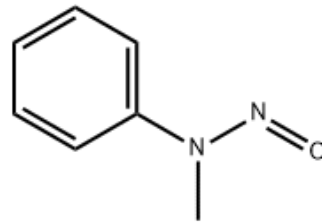
N-nitrosodimethylamin (NDMA)



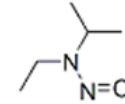
N-nitrosodiisopropylamin (DIPNA)



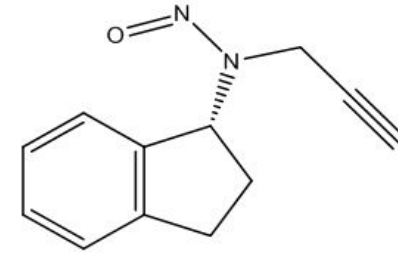
N-nitrosodiethylamin (NDEA)



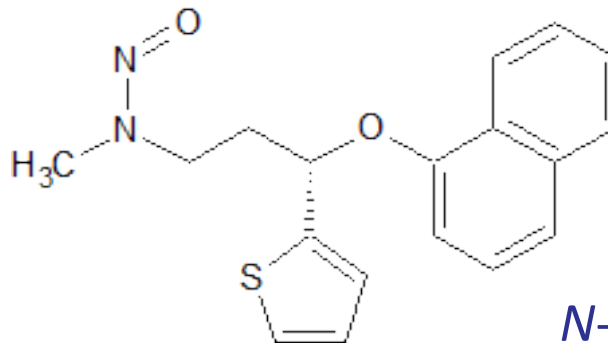
N-nitroso-*N*-methylanilin (NMPA)



N-nitrosoethylisopropylamin (EIPNA)



N-nitrosorasagilin



N-nitrosoduloxetin

Rizikové faktory vzniku nitrosaminů (Q.4 CMDh Q/A dokumentu)

Rizikové faktory související s výrobou léčivé látky

- Použití dusitanů a dalších nitrosačních činidel při výrobě
- Riziko vzniku dusitanů při výrobě např. oxidací hydroxylaminu nebo uvolňování dusitanů rozkladem aromatických nitrosloučenin
- Použití desinfikované vody (riziko přítomnosti zbytků desinfekčního prostředku)
- Oxidace hydrazinů, hydrazidů a hydrazonů chlornanem, vzduchem, kyslíkem, ozonem nebo peroxidem
- Použití kontaminovaného vstupního materiálu a přenos z něj dále

Rizikové faktory týkající se konečného přípravku

- Reakce funkční skupiny náchylné k nitrosaci s nitrosačním činidlem – tvorba NO-API (nitroso-léčivá látka)
- Degradace léčivé látky
- Oxidace hydrazinů, hydrazidů a hydrazonů chlornanem, vzduchem, kyslíkem, ozonem nebo peroxidem
- Použití určitého druhu obalového materiálu (nitrocelulosa)
- Reakce aminů vyluhujících se z kvartérních amoniových pryskyřic (např. kroky čištění) s nitrosačními činidly přítomnými v kapalně fázi

Rizikové faktory související s GMP

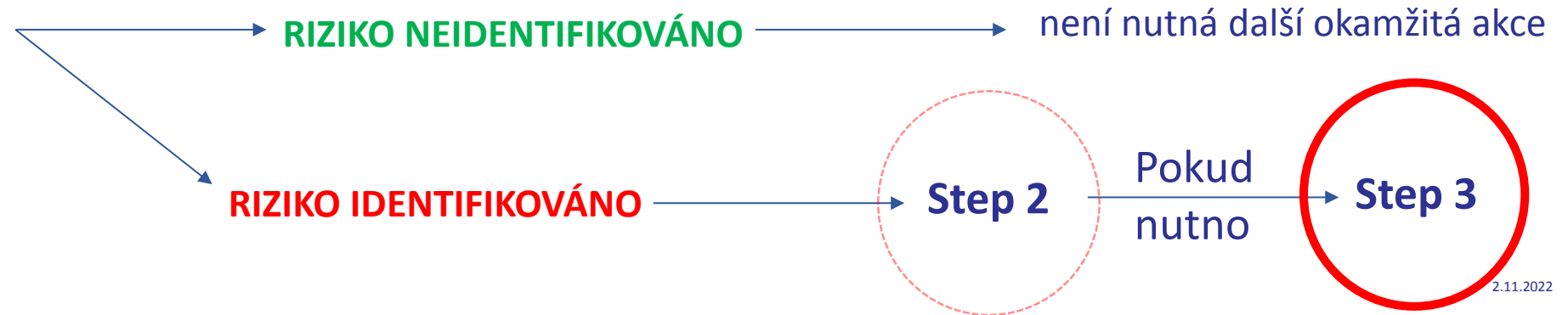
- Křížová kontaminace
- Přenos nečistot z důvodu kontaminace operátorem
- Použití kontaminovaných nebo recyklovaných materiálů

Historie sledování a kde se nyní nacházíme

- „sartan case“ – v polovině roku 2018 výrobce přípravku, který hledal nového dodavatele léčivé látky pro svůj přípravek, našel „neznámou“ nečistotu ve valsartanu
- Referral** podle článku 5(3) týkající se nitrosaminových nečistot v humánních léčivých přípravcích
- Call for review** – zahájeno v září 2019 jako první výstup z referralu, všichni držitelé (MAH) jsou povinni zhodnotit výrobní procesy všech svých léčivých přípravků obsahujících chemicky syntetizované nebo biologické látky.
 - Step 1: Hodnocení rizika (termín 31. 3. 2021 chemické přípravky, 1. 7. 2021 biologické přípravky)
 - Step 2: Potvrzující testování (termín 26. 9. 2022 chemické přípravky, 1. 7. 2023 biologické přípravky)
 - Step 3: Aktualizace registrace (termín 1. 10. 2023 chemické přípravky, 1. 7. 2023 biologické přípravky)

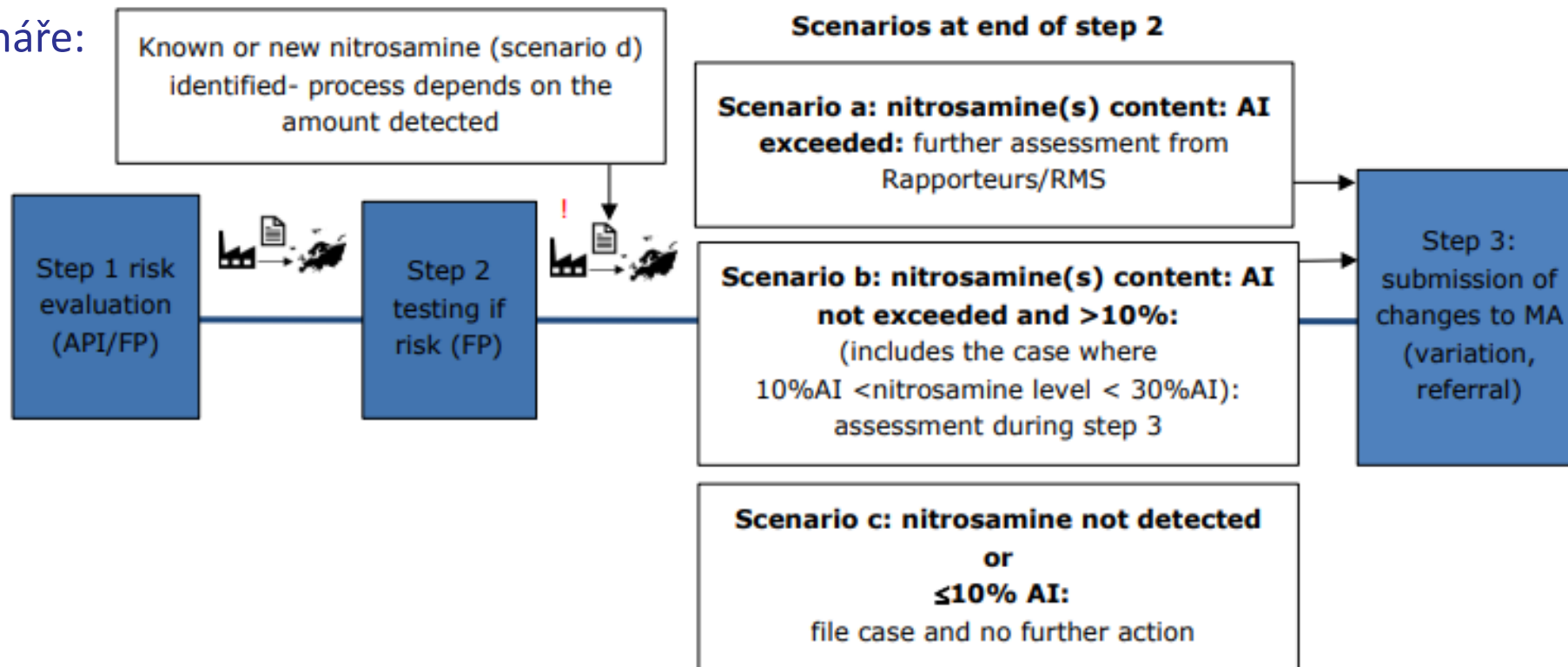
Step 1

- Možný výstup



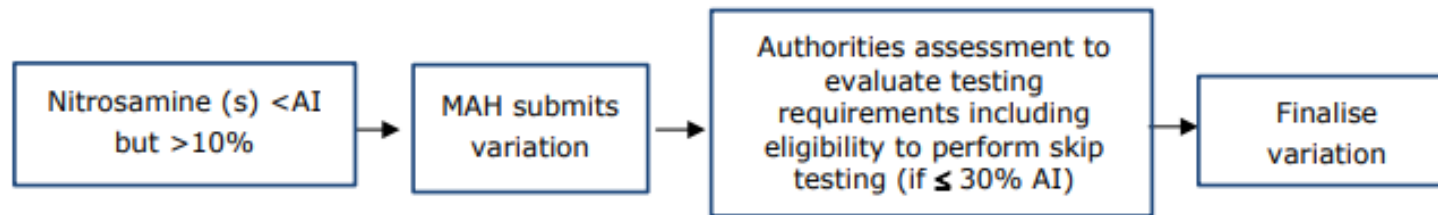
Step 2 – základní požadavky

- ☞ Pokud je identifikováno riziko, MAH pokračuje krokem 2 – **potvrzující testování**
- Je třeba vyvinout vhodnou analytickou metodu.
 - Informace o detekované přítomnosti nitrosaminu – nutno neprodleně sdělit autoritě.
 - Možné scénáře:



Step 2 – scenario b

- ☞ Přítomnost nitrosaminu potvrzena
- ☞ Hodnota nepřekračuje AI (resp. celoživotní riziko není větší než 1:100 000)
- ☞ **ALE** celkový obsah nitrosaminu je vyšší než 10 % AI
- ☞ Je třeba podat žádost o změnu – zařazení limitu do specifikace



- ☞ Po schválení žádosti autoritou – případ považován za **vyřešený**

Step 2 – scenario c

- ☞ Nitrosamin nebyl identifikován nebo
- ☞ Přítomnost nitrosaminu potvrzena, ale nalezená hladina je konsistentně nižší než 10 % AI
- ☞ Není třeba žádná další akce – případ považován za **vyřešený**

Step 2 – scenario a / d

Pokud je nalezen nitrosamin

- Překračuje stanovený AI nebo překračuje riziko vzniku rakoviny 1:100 000 (scenário a) nebo
- Jde o nově identifikovaný nitrosamin (není zahrnut do CHMP Art. 5(3), ani není součástí otázky Q.10 z Q/A dokumentu) (scenário d)
- držitel vyplní a zašle formuláře:
 - „Template for the notification of step 2 confirmatory testing outcome: confirmation of nitrosamine detected“ (*.doc)

[CMDh 409 2019 Rev.4 05 2022 - Step 2 - Nitrosamine detected response template.docx \(live.com\)](#)

- „Step 2 – Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template“ (*.xls)

[CMDh 410 2019 Rev.1 2021 01-Step 2 - Nitrosamine detected above acceptable intake or new nitrosamine detected response template.xlsx \(live.com\)](#)

Step 2 – scenario a / d

👁 Určen „lead“ – pro CAP – CAP Rapporteur

– pro NAP – NCA (nebo jeden MS, pokud registrace ve více zemích)

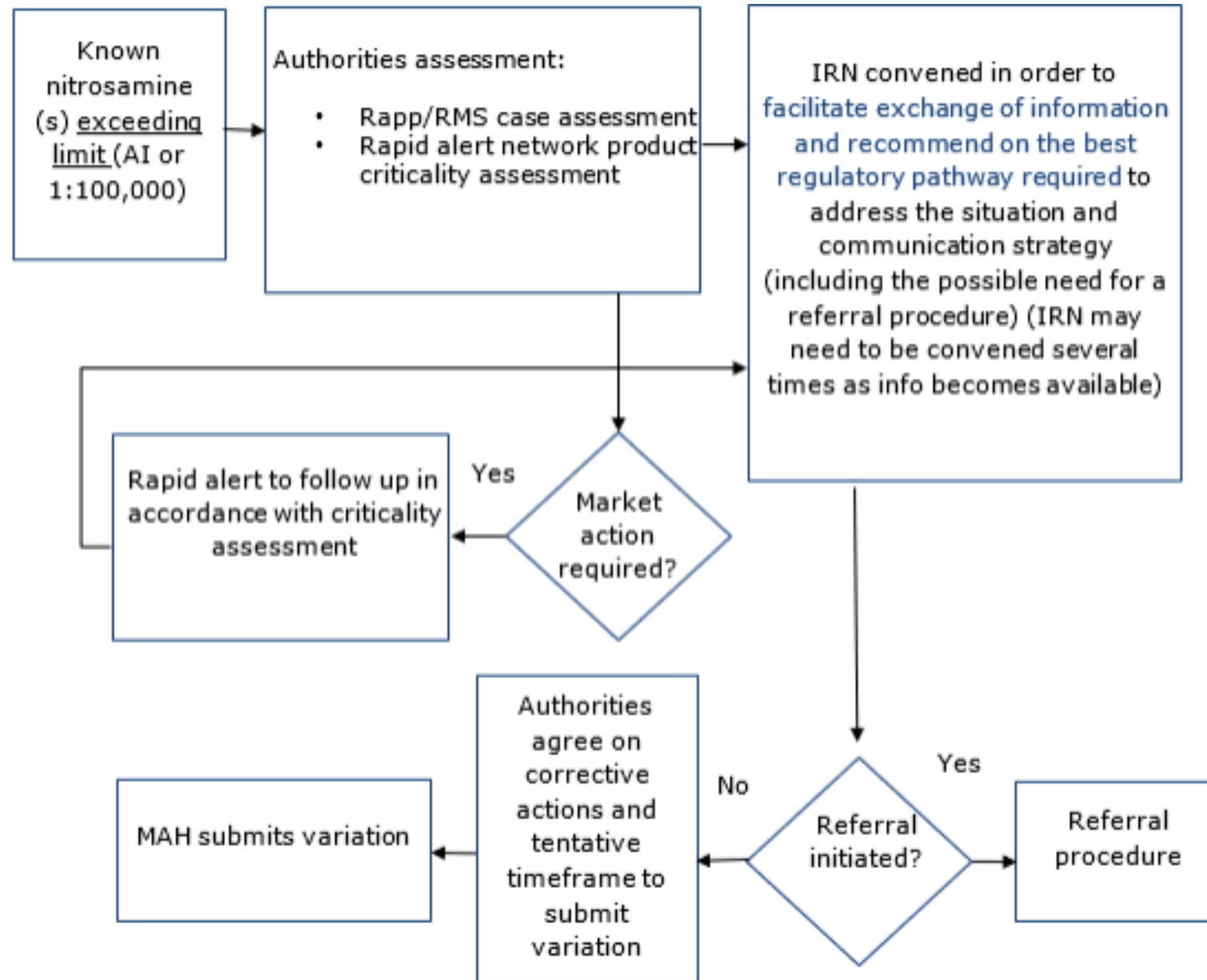
– MRP/DCP – RMS/jeden z RMS nebo jiný MS, který je určen na základě dobrovolnosti

👁 „Lead“ vypracuje Step 2 Assessment report

[CMDh 431 2021 Rev.0 05 2021 Nitrosamine assessment outcome step 2 template.doc \(live.com\)](#)

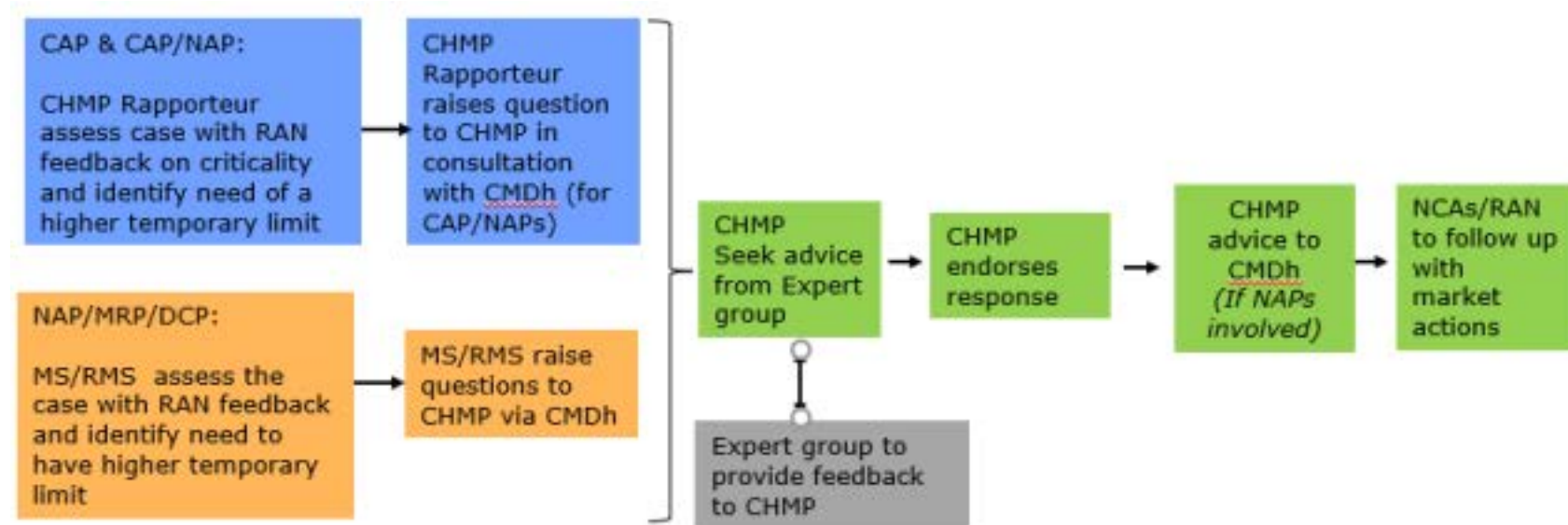
- Identifikace nitrosaminu, informace o limitu, nalezených hodnotách, počtu šarží
- Popis a validace analytické metody
- Zkoumání kořenové příčiny
- Návrh plánu na zmírnění rizika
- CAPA
- Hodnocení poměru benefit/risk

Step 2 – scenario a



Step 2 – scenario a

- Pro případy, kdy není riziko výpadku na trhu – použije se AI
- Pro případy, kdy nejsou dostupné terapeutické alternativy a je riziko výpadku na trhu – aplikován dočasný limit
- Proces pro nastavení dočasného limitu:



- Implementovány CAPA, schváleny všechny potřebné žádosti o změny, obsah nitrosaminu v přípravku pod AI – případ považován za **vyřešený**

Step 2 – scenario d

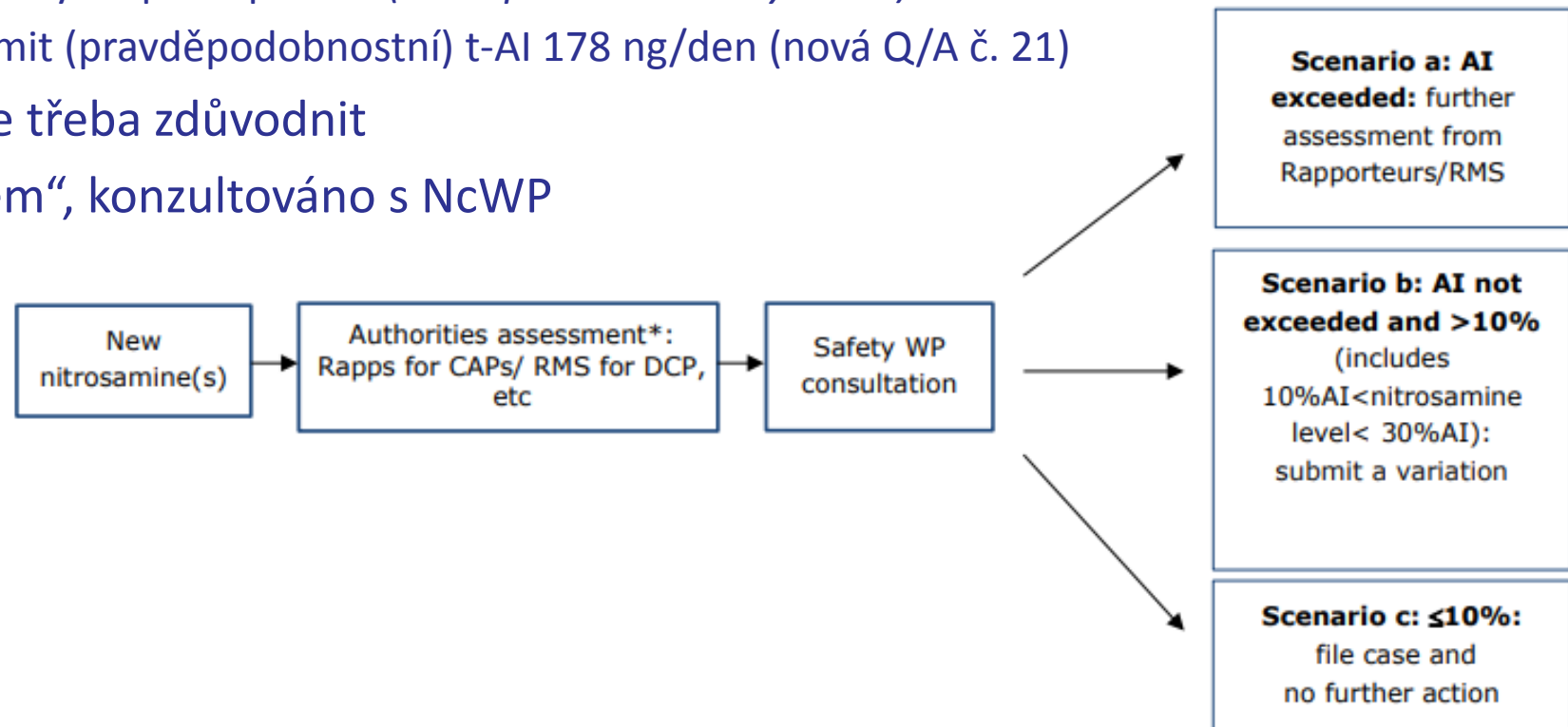
☞ Nalezen nový nitrosamin

☞ Dokud není k dispozici výstup NcWP

- Aplikuje se class specific TTC pro N-nitrosaminy 18 ng/den nebo
- ~~Dočasný limit založený na přístupu SAR (dříve používáno ... nyní ???)~~
- Obecný dočasný limit (pravděpodobnostní) t-AI 178 ng/den (nová Q/A č. 21)

☞ Navržený přístup je třeba zdůvodnit

☞ Hodnoceno „leadem“, konzultováno s NcWP



Step 2 – proces prioritizace případů

🌀 Při nastavení konkrétního regulačního postupu se zohlední:

- Kritičnost přípravku (lékařská potřeba, dostupnost alternativ)
- Rozsah kontaminace (podíl zasažených šarží, zasažených MS)
- Úroveň kontaminace (dosažené % AI)
- Rozsah zasažených pacientů (denní dávka, trvání expozice)
- Dotčené časové období (problém existující od MA?)
- Potenciální/identifikovaná kořenová příčina

🌀 Další detaily k scénářům a postupům viz dokument: „European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human Medicines“

[Implementation Process Article 5\(3\) Nitrosamine \(europa.eu\)](#)

🌀 Vysvětlující otázky a odpovědi: „Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products“

[Nitrosamines EMEA-H-A5\(3\)-1490 - QA Art. 5\(3\) Implementation for October PROM \(QA10 and 21\) \(europa.eu\)](#)

Jak předložit výstup ze Step 2?

- 🕒 Předkládají se výsledky testování **na konečném přípravku**.
- 🕒 Pro „no nitrosamine detected“ stačí vhodná kombinace např. sil, lékových forem.
- 🕒 V případě detekce nitrosaminu – nutno testovat všechny síly i lékové formy.
- 🕒 Pokud je splněn schválený AI nebo class specific AI, není třeba předkládat zprávu z šetření.
- 🕒 Předkládá se příslušný formulář “no nitrosamine detected” nebo “nitrosamine detected”
<https://www.hma.eu/620.html>
- 🕒 Pokud je zdůvodněno, že riziko pochází VÝHRADNĚ ze vstupní suroviny pro API, API, pomocné látky, meziproduktu, atd., je možné předložit výsledky testování pouze této vstupní suroviny pro API, API, pomocné látky, meziproduktu, atd.

Jak předložit výstup ze Step 2?

- 🕒 Testování musí být provedeno metodou, která je dobře popsána a validována, limit kvantifikace metody (LoQ) musí být maximálně na úrovni AI pro daný nitrosamin.
- 🕒 Pro zdůvodnění „skip testing“ musí být $LoQ \leq 30 \% AI$
- 🕒 Pro zdůvodnění vynechání testování musí být $LoQ \leq 10 \% AI$
- 🕒 Pokud není přípravek na trhu a nejsou tedy k dispozici šarže, které by bylo možné testovat → možnost předložit písemné potvrzení, že testování bude provedeno, než bude přípravek uveden na trh.
- 🕒 Výsledky testování (Step 2) + potřebné žádosti o změny (Step 3) musí být předloženy a schváleny před uvedením přípravku na trh.

Další detaily viz **CMDh practical guidance** for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamine.

[CMDh 412 2019 Rev.15 2021 12 clean - PG to MAHs on nitrosamines.pdf \(hma.eu\)](#)

Základní principy pro nastavení limitů

- Expozice nitrosaminům představuje vyšší riziko než je běžný TTC limit nastavený ICH pokynem M7.
- Znamé nitrosaminy** – nutno použít specifické AI
- Specifické AI – Q.10 – Table 1.
 - Aktualizována naposledy v říjnu 2022 (nyní rev. 12)
- V případě překročení AI – možnost dočasného limitu – nutná konzultace s NMEG
- Nové nitrosaminy** – „class specific“ limit 18 ng/den nebo ve zdůvodněných (kritických) případech povolován dočasný limit t-AI.
- Nelze aplikovat „less than lifetime“ přístup.
- Pouze pro přípravky indikované na rakovinu v pokročilém stádiu (viz definice ICH S9) je možné kontrolovat nitrosaminy dle pokynů ICH Q3A(R2) nebo ICH Q3B(R2).

N-Nitrosamine (CAS number)	ng/day ^{1,*}	Source ²
N-Nitrosodimethylamine, NDMA ^{3,4} (62-75-9)	96.0	Rifampicin
N-Nitrosodiethylamine, NDEA ^{3,4} (55-18-5)	26.5	
N-Nitrosoethylisopropylamine, EIPNA ^{3,5} (16339-04-1)	26.5	
N-Nitrosodiisopropylamine, DIPNA ^{3,5} (601-77-4)	26.5	
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid, NMBA ^{3,6} (61445-55-4)	96.0	
1-Methyl-4-nitrosopiperazine, MeNP ⁵ (16339-07-4)	26.5	
N-Nitroso-di-n-butylamine, NDBA ^{3,5} (924-16-3)	26.5	
N-Nitroso-N-methylaniline, NMPA ^{3,4} (614-00-6)	34.3	Varenicline
N-Nitrosomorpholine, NMOR ^{3,7} (59-89-2)	127	
N-Nitrosovarenicline, NNV ⁸	37.0	
N-Nitrosodipropylamine, NDPA (621-64-7) ^{3,5}	26.5	Methylphenidate
N-Nitrosomethylphenidate ⁹ , NMPH, (55557-03-4)	1300	
N-Nitrosopiperidine ³ (100-75-4)	1300	
N-Nitrosorasagiline ¹⁰	18	Rasagiline
7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3- a]pyrazine ¹¹	37	Sitagliptin
N-Nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine, NTHP ³ (55556-92-8)	37	
N-Nitrosonortriptyline ¹²	8	Amitriptyline, nortriptyline
N-Methyl-N-nitrosophenethylamine, NMPEA ³ (13256-11-6)	8	Dabigatran
N-Nitrosodabigatran ¹⁰	18	
4-(Methylnitrosoamino)-1-(3-pyridinyl)-1-butanone (NNK) ⁷	100	Duloxetine
N-nitrosoduloxetine ¹³	100	

Základní principy pro nastavení limitů

👁 V případě přítomnosti více nitrosaminů

- Celková denní expozice nitrosaminy nepřekračuje AI pro nejrizikovější nitrosamin
- Celkové riziko vypočtené pro všechny nitrosaminy nepřesahuje 1:100 000
 - Fixní přístup – je nastaven pevný limit pro každý nitrosamin jako procento z AI a suma procent nesmí přesáhnout 100 %
 - Flexibilní přístup – každý nitrosamin má svůj specifický limit a zároveň platí limit pro sumu
 - X_i je množství jednotlivých nitrosaminů, AI_i jsou jednotlivé AI

$$\sum_{i=1}^n \frac{X_i}{AI_i} \times 100\% \leq 100\%$$

Nitrosaminy a lékopis

👁 V tuto chvíli není k dispozici obecný článek

👁 Implementace požadavků do lékopisu je pomalejší než aktualizace požadavků v rámci Q/A CMDh

👁 Aktuálně

- Sartany s tetrazolovým kruhem – kandesartan-cilexetil, irbesartan, losartan draselná sůl, olmesartan-medoxomil, valsartan
- **Sekce výroba** obsahuje obecnou informaci
- Uveden požadavek na **zkoušku na nitrosaminy** a limity

Nitrosaminy. Zkouška se provede vhodnou metodou.

Zkoušená látka může obsahovat jen jednu z obou nečistot (buď NDMA nebo NDEA) pod limity uvedenými dále.

Nesmí obsahovat obě nečistoty současně, a to v jakékoli koncentraci.

– *N-nitrosodimethylamin (NDMA)*: nejvýše 3,000 µg/g;

– *N-nitrosodiethylamin (NDEA)*: nejvýše 0,820 µg/g.

VÝROBA

Jelikož *N*-nitrosodimethylamin (NDMA) a *N*-nitrosodiethylamin (NDEA) jsou zařazeny mezi možné lidské karcinogeny, výrobci musí zajistit, aby při jejich výrobním procesu tyto nečistoty nevznikaly a vyvinout vhodné kontrolní metody. Pro umožnění výrobcům provést nezbytné změny ve výrobním procesu bylo zavedeno přechodné období, schválené oprávněnými autoritami, s přísnými dočasnými limity obsahu těchto nečistot, viz Zkoušky na čistotu.

- Další látky s kapitolou Výroba, zmiňující nitrosaminy – klopamid
- Látky s *N*-nitroso nečistotami v seznamu nečistot – gliklazid, indapamid, molsidomin, nadroparin vápenatá sůl, trolamin
- Látka sama o sobě je nitroso sločenina – karmustin, lomustin

Nitrosaminy v rámci životního cyklu registrovaných přípravků

- 👁 Držitel je po celou dobu životního cyklu přípravku odpovědný za sledování aktuálních informací a průběžné vyhodnocování, zda se neobjevila nová známá potenciální rizika přítomnosti nitrosaminů, která by se mohla týkat jeho přípravku.

- 👁 Q.20 – Jaké jsou regulační kroky autorit poté, co byl identifikován nitrosamin překračující AI?
 - Je identifikována „lead“ autorita, která bude odpovědná za hodnocení.
 - Je informován RAN (Rapid Alert Network) a SPOC (Single Point of Contact) → určí kritičnost.
 - Zpětná vazba z RAN/SPOC je brána v úvahu při tvorbě preliminary AR, návrhu předběžných opatření či akce na trhu a hodnocení CAPA navržených MAH.
 - Konzultace s IRN (Incident Review Network) za účelem usnadnění výměny informací a zjištění potřeby případných dalších opatření.
 - Pokud je nutná akce na trhu, postupuje každá národní autorita v souladu se zaběhnutými národními procesy, přičemž zohlední kritičnost přípravku. Je možnost dočasného vyššího limitu nebo LTL konceptu.
 - Dle toho, zda se jedná o překročení již schváleného AI nebo nový nitrosamin → různé postupy
 - Nutno požádat autoritu o schválení postupu

Nitrosaminy u přípravků v rámci registračního řízení

- 👁 Povinnost předložit hodnocení rizika přítomnosti nitrosaminů
- 👁 Nutno vzít v úvahu všechna známá rizika – viz Q.4
 - Rizika související s výrobou léčivé látky
 - Rizika související s konečným přípravkem
 - Rizika související s GMP aspekty
- 👁 Požadováno **vyplnění formuláře**, které doplní důkladné hodnocení od žadatele (bod 1.6 PG).
- 👁 Formulář je uveden jako příloha k CMDh practical guidance.
- 👁 **Žadatel je odpovědný za to, že byla vzata v úvahu všechna známá potenciální rizika, a to i pokud se nějaké nové objeví v průběhu registrační procedury.**
- 👁 Pokud žadatel identifikoval riziko – **nutno předložit výsledky potvrzujícího testování** a navrhnout opatření pro zmírnění rizika.
- 👁 Dokud není zřejmý pozitivní poměr benefit/risk, procedura zůstane přerušena (v clock-stopu).
- 👁 Veškeré odpovědi na komentáře a připomínky k hodnocení rizika přítomnosti nitrosaminů je nutno předložit **do konce procedury**.

Diskuze a otázky

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

[DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI](#)



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



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