

# Lääkeaineiden nitrosamiiniepäpuhtaudet - vaikutukset toimijoille

Timo Mauriala

5.11.2020

# Sisältö

- Taustaa
- Aikajana tapahtuneesta
- Haasteet
- Juurisyyt
- Seuraukset ja vaikutukset toimijoille
- Mitä on opittu?

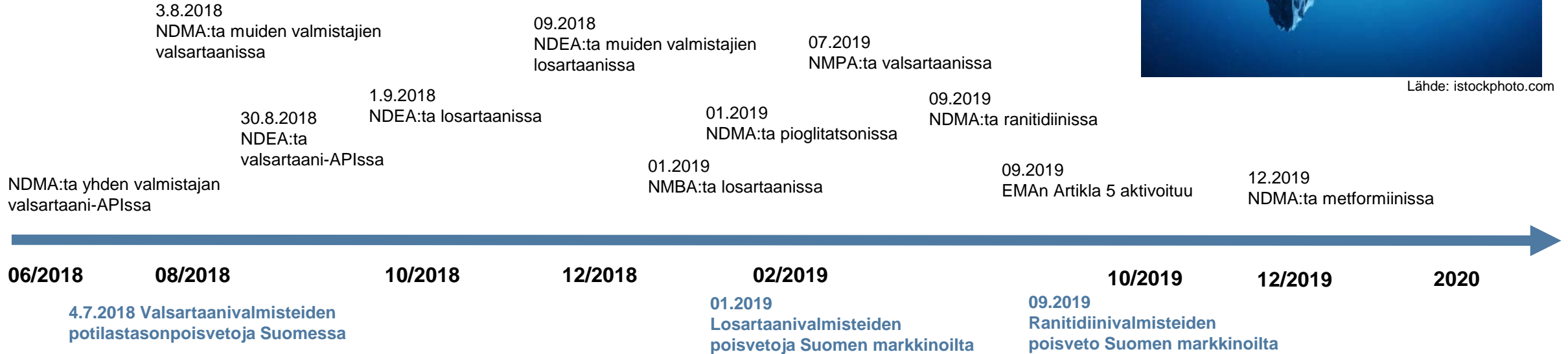
# Taustaa

- Nitrosamiinit todennäköisesti karsinogeenisiä ihmisille, matalilla pitoisuuksilla lisääntynyt syöpäriski arvioidaan kuitenkin olevan pieni
- Mitattavia nitrosamiinipitoisuuksia tiedetään olevan ruoka-aineissa, ilmassa ja vedessä
- Nitrosamiinien läsnäoloa lääkeaineissa ei osattu ennakoida → ei kontrolloitu
  - Normaalisti prosessin kehityksessä ja laadunvalvonnassa käytössä olevilla menetelmillä detektointi erittäin hankalaa tai mahdotonta

# Aikajana



Lähde: istockphoto.com



NDMA = nitrosodimetyyliamiini, NDEA=nitrosodietyyliamiini, NMBA=nitrosometyyliamiini butyrihappo, NMPA=nitrosometyylienyliamiini, NIPEA=nitrosoisopropyliamiini, NDIPA=nitrosodisopropyliamiini, NDPA=nitrosodibutyyliamiini, EIPNA=etyyli-isopropyliinitrosamiini

NDMA  
NDEA NMBA  
NMPA NIPEA NDIPA NDBA

VALSARTAANI  
LOSARTAANI, OLMESARTAANI  
KANDESARTAANI IRBESARTAANI TELMISARTAANI  
PIOGLITATSONI RANITIDIINI METFORMIINI

# Seuraukset

- Havaintojen vakavuuden arviointi
- Lääkeviranomaisten yhteistyö (Rapid Alert Network, Incident Review Network)
- Aktiivinen kommunikaatio toimijoiden ja viranomaisten välillä
- Valmisteiden poisvedot potilastasolta
- Kontaminoituneiden API-erien käytön estäminen EU:ssa (CEP, GMP non-comp)
- Laajat testauskampanjat toimijoilla ja viranomaislaboratorioissa
- Analyysimenetelmien kehitys
- Yhteydenotot huolestuneilta kansalaisilta ja mediasta

# Haasteet (1/2)

- Kokonaisuuden hallinta tilanteen paisuessa
- Tilanteen kartoitus haastavaa
  - Viranomaisilla ei tietoa API-valmistajista ja lopputuotteista
  - Myyntiluvan haltijoilla ei ollut välittömästi saatavilla tietoa valmistajista, joissa oli käytetty saastuneita API-eriä
  - API-valmistajilla ei ollut tietoa valmisteista, joissa käytetty heidän API-eriään
  - Rinnakkaisjakelu vaikeutti saastuneiden erien jäljittämistä
  - Myyntilupadokumentointi, CEP:ien ja ASMF:n tiedoissa ristiriitaisuuksia esim. yritysten yhteystiedoissa
  - Lopputuotteiden sisältämät nitrosamiinipitoisuudet eivät linjassa API:n nitrosamiinipitoisuuksien kanssa
- Kommunikaatiossa API-valmistajien kanssa ajoittain haasteita
  - Tietojen saanti vaikeaa, jopa tietojen pimittämistä ja salailua
  - Virheellisten tietojen antamista

# Haasteet (2/2)

- Nitrosamiinien analytiikka
  - Pitoisuudet erittäin pieniä (ppb-ppm), normaalisti epäpuhtaudet 0,05-0,1% (500-1000 ppm)
  - Vertailuaineiden saatavuus
  - Ei olemassa olevia testausmenetelmiä, normaalisti laaduntestauksessa käytettävät menetelmät eivät sovellu
  - Testausmenetelmät liikesalaisuuksien piiriin kuuluvia
- Yhdenaikaiset ja harmonisoidut toimenpiteet Euroopassa (ja muualla)
- Potilasturvallisuuden varmistaminen
- Laajamittaisista takaisinvedoista aiheutuvat saatavuushäiriöt
- Potilastasolta tehtävillä takaisinvedoilla merkittävä rasitus terveydenhuollon eri toimijoihin
- Tiedottaminen väestölle erittäin vaikeaa
  - ”Vähäinen syöpäriskin kohoaminen”
  - Hoidon jatkuminen vs. syöpäriski
- Median kiinnostus

# Nitrosamiinit - juurisyyt

- Nitrosamiinien muodostuminen pääasiassa tetratsolirakenteisiin liittyvää
- Synteesiperäiset:
  - Synteesisivutuotteet
  - Kontaminoituneet raaka-aineet
  - Ristikontaminaatio
  - Liuottimien kierrätys
- Sartaanien CEPeistä alle 10 % peruttiin → ongelmat yksittäisissä prosesseissa
- Apuaineiden ja vaikuttavan aineen sisältämien epäpuhtauksien väliset reaktiot
- APIn hajoamistuotteet
- Reaktiot pakkausmateriaalien kanssa
- Muut syyt

Lääkeaine	NDMA/NDEA	
	API	Lopputuote
Valsartaani	+	+
Losartaani	+	+
Muut "sartaanit"	+	+
Pioglitatsoni	+	+
Ranitidiini	+	+
Metformiini	-	+



# Vaikutukset

- EMAn linjaus:
  - On hyvin vähäinen riski, että nitrosamiiniepäpuhtaudet aiheuttavat syöpää ihmisille
  - Nitrosamiiniepäpuhtauksien määrää ihmisille tarkoitetuissa valmisteissa tulee rajoittaa niin paljon kuin mahdollista, etteivät pitoisuudet ylitä terveydelle haitallisia rajoja
    - Riskiarviot, testaus ja valmistusprosessien muutokset
- Hyväksyttävät rajat
  - Mahdollisten uusien nitrosamiiniepäpuhtauksien kohdalla maksimi päiväannosten laskeminen on esitetty EMAn Q&A:ssa, kuten myös useamman kuin yhden epäpuhtauden ollessa kyseessä

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/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)

	NDMA	NDEA	EIPNA	DIPNA	NMBA	MeNP	NDBA	NMPA
Max päiväaltistus (ng/päivä)	96	26,5	26,5	26,5	96	26,5	26,5	34,3

NDMA = nitrosodimetyyliamiini, NDEA=nitrosodietyyliamiini, NMBA=nitrosometyyliamiini butyrihappo, NMPA=nitrosometyylifenyyliamiini, NIPEA=nitrosoisopropyliamiini, NDIPA=nitrosodiiisopropyliamiini, NDPA=nitrosodibutyyliamiini, EIPNA=etyyli-isopropyliinitrosamiini, DIPNA=di-isopropylietyyliamiini

# Vaikutukset toimijoille

- Toimijoiden velvoitteet jo markkinoilla olevien valmisteiden suhteen
  - Riskiarviointi nitrosamiinien muodostumisesta valmistusprosesseissa (APIt ja lopputuotteet) ja raportointi
    - Kemialliset valmisteet 31.3.2021 mennessä
    - Biologiset valmisteet 1.7.2021 mennessä
  - Jos riski nitrosamiinien muodostumisesta todetaan, valmisteet on välittömästi testattava ja tulokset raportoitava
  - Jos nitrosamiineja löytyy, myyntilupaan tehtävä tarpeelliset toimenpiteet
  - Aikarajat testaukselle ja tarvittaville muutoksille
    - Kemialliset valmisteet 26.9.2022
    - Biologiset valmisteet 1.7.2023
  - Metformiinivalmisteille testausvelvoite ennen markkinoille vapauttamista
- Uudet myyntiluvat
  - Riski nitrosamiinien muodostumiselle tulee arvioida osana myyntilupahakemusta
  - Jos riski todetaan, edellytetään haitta-hyötyarvioita, riskien hallintakeinojen kuvaamista ja testausta
- CEP
  - Olemassa olevien sertifikaattien osalta riskiarvio tulee olla tehtynä (aikaraja oli 31.7.2020)
  - Uusissa hakemuksissa oltava riskiarvio nitrosamiinien muodostumisesta
  - Tarvittavat toimenpiteet tulee olla tehtynä 26.9.2022 mennessä

25 June 2020  
EMA/369136/2020  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

Assessment report

Procedure under Article 5(3) of Regulation EC (No) 726/2004

Nitrosamine impurities in human medicinal products

# Yleiset seuraukset

- Muutostarpeet olemassa olevaan ohjeistukseen:
  - Myyntiluvan haltijoiden ja valmistajien vastuut
  - Epäpuhtauksien hallinta
  - ICH-ohjeet
  - GMP-ohjeet
- EMAn artikla 5 nitrosamiineista
- Euroopan farmakopean monografioiden muuttaminen tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien osalta
  - Valsartaani, losartaani, kandesartaani, irbesartaani ja olmesartaani
  - Rajat nitrosamiiniepäpuhtauksille (NDMA ja NDEA)
  - Testausmenetelmät 7 nitrosamiinille
- Valvonta velvoitteiden noudattamiseksi aloitetaan tarkastuksilla määräaikojen mukaisesti (Onko riskiarvioinnit on tehty määrääjässä, testausten suorittaminen ja dokumentointi, muutokset)

# Mitä on opittu

Olemassa olevista vaatimuksista ja ohjeistuksista huolimatta:

- Nitrosamiinien läsnäoloa ei havaittu lääkekehityksen, valmistuksen tai myyntilupakäsittelyn aikana
  - Ei osattu ennakoida, riittämätön riskien kartoitus prosessin muutosten yhteydessä
  - Keskittyminen epäpuhtauksiin, jotka ylittävät hylkäysrajan
- GMP-ohjeistuksen perusteella vastuu lääkkeen turvallisuudesta, laadusta ja tehosta on MAH:lla
  - MAH:lla rajallinen tieto API:n valmistusprosesseista ja kehitysvaiheista, usein ollaan ainoastaan API-valmistajan toimittaman tiedon varassa
- ***Myyntiluvan haltijoiden ja API-valmistajien vastuita on tarkennettava***
- Tarve läpinäkyvyyden lisäämiseen
  - API-valmistaja ↔ MAH ↔ viranomaiset
- Tarve laatukriteereistä sopimiseen hankintasopimusten lisäksi
- Tarve auditointien laadun parantamiseksi
- Tarve nitrosamiinien jälkivalvonnalle toteutettavien toimenpiteiden vaikutusten arvioimiseksi

# Yhteenveto

- Nitrosamiini epäpuhtauksilla laajat vaikutukset useisiin valmisteryhmiin
- Ei yhtä ainoaa juurisyytä ongelmalle
- Seuraava kontaminoitunut API/lopputuote?
- Tarpeet suositusten ja ohjeistojen muuttamiseksi

# Viitteet

- EMA Q&A [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/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)
- EMA lessons learnt [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines_en.pdf)
- The EDQM's response to nitrosamine contamination <https://www.edqm.eu/en/edqms-response-nitrosamine-contamination>

# Kiitos

Yhteydenotot: [timo.mauriala@fimea.fi](mailto:timo.mauriala@fimea.fi)