Ajankohtaista nitrosamiini- ja atsidoepäpuhtauksista

Yliproviisori Sami Paaskoski

4.11.2021

Taustaa

- Nitrosamiiniyhdisteet luokiteltu todennäköisesti karsinogeenisiksi ihmisille
- Ensimmäiset nitrosamiiniepäpuhtaudet lääkkeissä todettiin v. 2018
  - NDMA sartaani-verenpaineläkkeissä
  - Myöhemmin muita nitrosamiiniyhdisteitä muissa lääkeaineissa
- Lääkkeistä löydetyillä pitoisuuksilla nitrosamiiniepäpuhtauksien syöpäriskiä ihmisille pidetään hyvin pienenä
- Nitrosamiineja on mm. ympäristössä, elintarvikkeissa (esim. lihajalosteet), juomavedessä, kosmeettisissa valmisteissa ja kulutustavaroissa

Juurisyitä

- Synteesireitti ja siinä muodostuvat epäpuhtaudet
- Liuottimet ja niiden kierrättäminen
- Vesi ja sen laatu
- Lopputuotteen formulaatio
- Lopputuotteen valmistusmenetelmä
- Interaktio pakkausmateriaalin kanssa
- Muut syyt

- Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines
  - EMA/526934/2019, 23.7.2020
- CHMP:n tieteellinen arvio nitrosamiiniepäpuhtauksien riskeistä
  - EMA/369136/2020, 25.7.2020
- Nitrosamine Implemantation Oversight Group (02/2021 →)
  - CHMP, CMDh, EMA WPs, EDQM, EMA:n edustajat
  - CHMP:n tieteellisen arvion harmonisoitu toimeenpano

Nitrosamiinien selvittäminen kaikista myyntiluvallisista valmisteista

- Step 1: myyntiluvanhaltijoiden tehtävä riskievaluaatio N-nitrosamiineista vaikuttavissa aineissa ja/tai lopputuotteissa
  - Kemiallisesti syntetisoidut 31.3.2021 mennessä
  - Biologiset valmisteet 1.7.2021 mennessä
- Step 2: jos riski on olemassa, vahvistettava analyyttisin menetelmin
- Step 3: tarvittavat muutokset valmistusprosessiin ja myyntiluvan päivittäminen
  - Kemiallisesti syntetisoidut 26.9.2022 mennessä
  - Biologiset valmisteet 1.7.2023 mennessä

- Rifampisiini
  - 1-nitroso-4-metyylipiperatsiini, kriittisiä valmisteita
- Ranitidiini
  - NDMA, poistettu markkinoilta
- Metformiini
  - NDMA, kriittisiä valmisteita
- Varenikliini
  - N-nitrosovarenikliini, toistaiseksi ei saatavilla EU-alueella

Atsidoepäpuhtaudet

- Uusi (mahdollisesti) mutageeninen epäpuhtausryhmä
- Ilmeisin juurisyy API-synteesissä

- 5-(4’-(azidomethyl)-[1,1’-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole, CAS 152708-24-2
  - ”atsidotetratsoli-epäpuhtaus”
  - Irbesartaani, losartaani, valsartaani, olmesartaani, kandesartaani
  - 04/2021: uusi riskiarviokierros sartaanivalmisteiden myyntiluvanhaltijoille
- 5-[4' -[(5-(Azidomethyl)-2-butyl-4-chloro-1 H-imidazol-1-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]2-yl]-1H-tetrazole, CAS 727718-93-6
  - ”losartaaniatsido-epäpuhtaus”
  - *In vivo* mutageenisuuden arviointi vielä kesken
  - 09/2021: uusi riskiarviokierros losartaanivalmisteiden myyntiluvanhaltijoille
- Muut mahdolliset ”rakennesukulaiset” atsidoepäpuhtaudet

Markkinatoimenpiteet

- EU-alueella pyritään harmonisoituihin markkinatoimenpiteisiin
- Kussakin maassa ratkaisut perustuvat kuitenkin lopulta kansalliseen kokonaisharkintaan, jossa otetaan huomioon
    - Erissä havaitut epäpuhtauspitoisuudet
    - Korvaavien valmisteiden saatavuus ja laajojen saatavuushäiriöiden riskit
    - Potilasmäärät
- EDQM toistaiseksi peruuttanut yhden CEP:n atsidoepäpuhtauksien johdosta

Tilanteen hallinnan haasteet

- Pitkittynyt episodi (06/2018 →)
- Havaitut uudet epäpuhtaudet, niiden turvallisuuden osoittaminen ja sallittujen pitoisuusrajojen asettaminen
- Analyyttiset haasteet
- Tiedonkulku
  API-valmistaja <-> lopputuotteen valmistaja <-> myyntiluvan haltija <-> viranomainen
- Tasapainoilu kriittisten valmisteiden saatavuuden kanssa
- Pandemian vaikutukset ohjeistojen ja suositusten kehittämisaikatauluihin

Tulossa

- Uusia epäpuhtauksia?
- Komission ja EMA:n yhteinen kokooma-asiakirja tarkastus- ja tietojenvaihtomenettelyistä – uusi versio julkaistu 21.9.2021
  - Harmonisoi ja raamittaa kansallisten viranomaisten menettelytapoja
  - Uusitut osat voimaan kesällä 2022
    - Mm. tuotevirheisiin liittyvä tietojenvaihto, riskiarvioon perustuvat toimenpiteet
    - Tulossa muutoksia tuotevirheiden ilmoittamisesta annettuun Fimean määräykseen ja ohjeeseen

Kiitos!

sami.paaskoski@fimea.fi