

2024-11-06

Kvalitetskrav kontra tillgång till läkemedel – vad händer med nitrosaminerna?

Hanna Millbourn

Pernilla Örtqvist

Vad hände i juli 2018?

EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU [Share](#)

Press release 05/07/2018

The European Medicines Agency (EMA) is reviewing medicines containing the active substance valsartan that is supplied by Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, a company in Linhai, China.

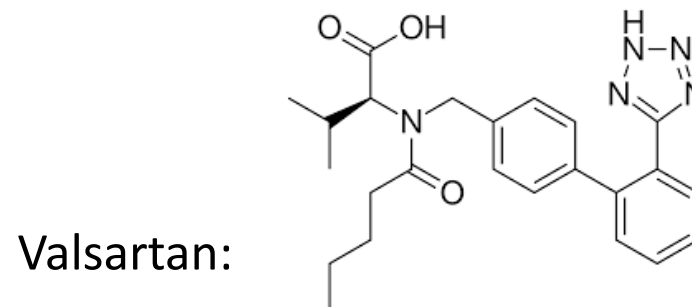
The review was triggered after the company detected an impurity, N-nitrosodimethylamine (NDMA), in the valsartan active substance which the company supplies to manufacturers producing some of the valsartan medicines available in the EU.

[EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)



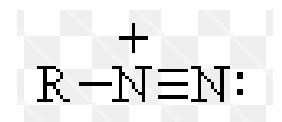
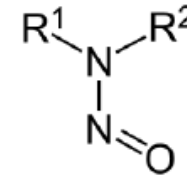
Vad låg bakom?

- Öväntad upptäckt av *N*-dimetylnitrosamin (NDMA) i läkemedel med valsartan från en specifik substansstillverkare
 - NDMA-test ingick inte i specifikationerna eftersom den inte var väntad
- Läkemedel med valsartan från den specifika substansstillverkaren drogs in
- Snart tydligt att problemet varken var isolerat till en tillverkare eller till en specifik nitrosaminförorening



Vad är *N*-nitrosaminer?

- Nitrosaminer (NA) har en specifik funktionalitet
 - R1 och R2 ≠ H (alkyl eller aryl)
 - Generellt sett stabil
- Väletablerad mekanism för bildning, behöver en amin och en en NO_x-källa
 - Aminer – nästan överallt; lösningsmedel, reagens, föroreningar, API
 - NO_x-källa – NaNO₂ vanligt, både som reagens och som förorening i excipienter. Olika NO_x-källor är olika reaktiva, bildning av NA även beroende på bl.a. pH, aminens egenskaper, lösningsmedel
- NA metaboliseras *in vivo* och bildar reaktiva metaboliter (diazoniumjoner), som kan reagera vidare med DNA och skada det



Men det var inte så enkelt... inte bara sartaner

- Vid de låga nivåerna som anses säkra finns andra möjliga källor – korskontaminering mellan processer, spårmängder av prekursorer i olika produktkomponenter osv
- Artikel 5(3) procedur* - september 2019, omfattade alla humanläkemedel med kemiskt syntetiserade API:er. Senare utvidgad till att omfatta även biotek-produkter. Riskanalys i tre steg:
 - 1) riskvärdering, 2) bekräftande testning, 3) ändringsansökningar
- Deadline för steg 1: 31 mars 2021 resp 1 juli 2021, deadline steg 2 samt inskick av ev steg 3: 26 september 2022 resp 1 juli 2023

*REGULATION (EC) No 726/2004 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency

Var står vi idag?

- Det var inte så avgränsat som man först trodde.
- Efterlevnaden har varierat
 - MAHs ansvar för kvalitet, effekt och säkerhet kvarstår och betonas, inklusive ansvar att hålla sig kontinuerligt uppdaterade om risker och kunskapsläge
- Tekniskt utmanande kontroller – analys av mycket låga halter i färdig produkt
- Fler och fler N-nitroso-API – inte längre bara små, enkla föroreningar
- "Vulnerable amines" – främst sekundäraminer, men även andra strukturer
- Vad händer i produkten under tillverkning och lagring?

Hur farligt är det egentligen?

- ICH M7* – NA är en "cohort of concern", alltså högpotenta carcinogener
- Generellt acceptabelt intag (AI) för NA är 18 ng/dag, motsvarar en teoretiskt ökad cancerrisk på $<1/100000$ vid livslång exponering
- Substansspecifika AI kan tas fram – experimentellt eller mha en modell baserad på kemisk struktur för att klassa NA i potenskategorier (Carcinogenic Potency Categorisation Approach, CPCA)
- Finns NA som pga kemisk struktur inte är carcinogena (negativa Ames-tester).
- AI-värdet behöver räknas om till en specifikationsgräns baserad på läkemedlets maxdos – högre dos ger lägre gräns (ofta ppm eller ppb-nivå)

*ICH M7 Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk – Scientific guideline

Balansera tillgång till läkemedel mot risk med NA-intag

- Generaliserade gränsvärden baserat på struktur – snabbare process
- NA identifierad i godkänd produkt – företag kan i upp till 3 år få tillämpa högre interimsgränser för att hinna vidta riskminskande åtgärder
 - Interimsgränserna beror på behandlingstid
- Beslut om frisläppning eller indragning kan göras nationellt, beroende på kritikalitet

Hanteringen av nitrosaminrapporter

- En ansvarig myndighet ("lead MS") per aktiv substans, fördelas via CMDh
- Ansvarig myndighet bedömer tillståndsinnehavarens riskutvärdering och åtgärdsförslag
- I de flesta fall är fortsatt satsfrisläppning möjlig genom tillämpning av tillfälligt gränsvärde i tre år
- I vissa fall krävs omställning av tillverkningen vilket kan leda till produktionsproblem och därmed brist på aktiv substans

Nivån på datakontroll varierar

- Läkemedelsverket fokuserar på de produkter där vi har utredande roll
- När Läkemedelsverket har en granskande roll (CMS/MS) överlåter vi hela granskningen till den ansvariga myndigheten
- Resultatet av detta är att vi har god insikt i situationen för vissa läkemedel men mer begränsad för andra
- Svårt att utifrån inkomna analysdata avgöra om NA-problemen för en viss produkt kan riskera att leda till brist – många faktorer påverkar

Är det en ”andra våg” av brist på grund av nitrosaminer?

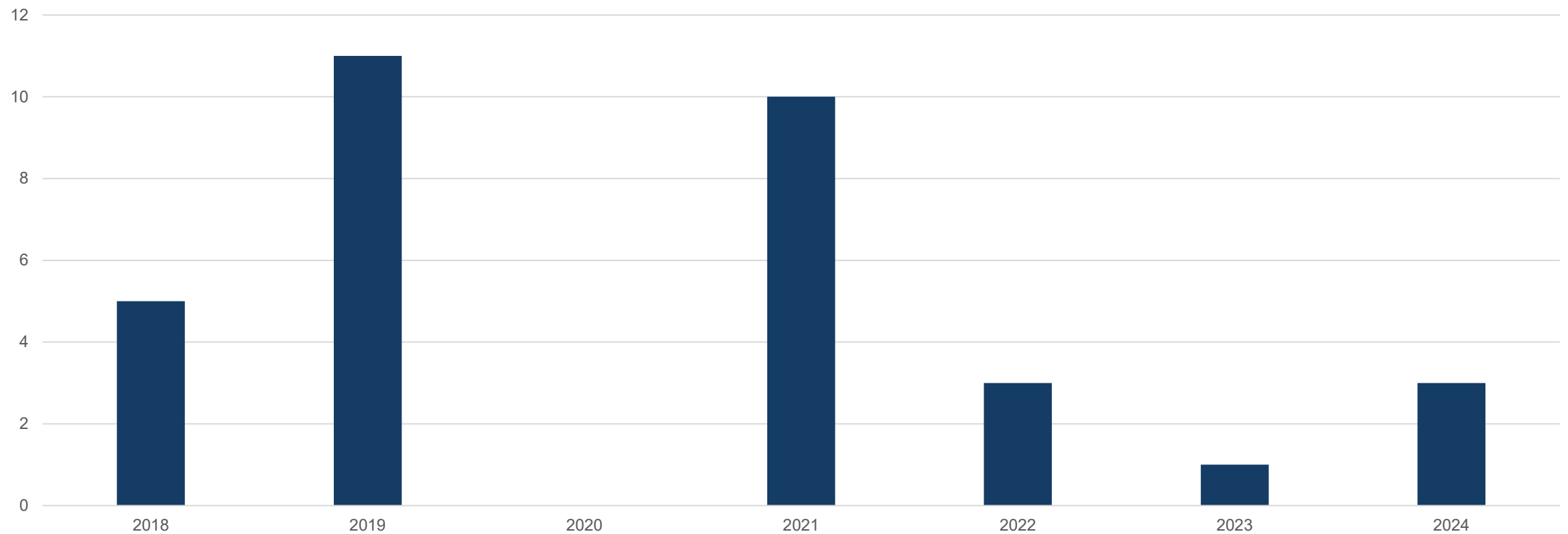
- Födröjd satsfrisläppning
- Ändringsansökningar:
 - Allt från ändrad hållbarhetstid eller justerade förvaringsanvisningar till genomgripande kompositionsändringar – ingen specifik kod för nitrosaminer.
- Avregistreringar:
 - ”Marketing reasons”
- Indragningar
- Restanmälningar

Stötdämpande åtgärder

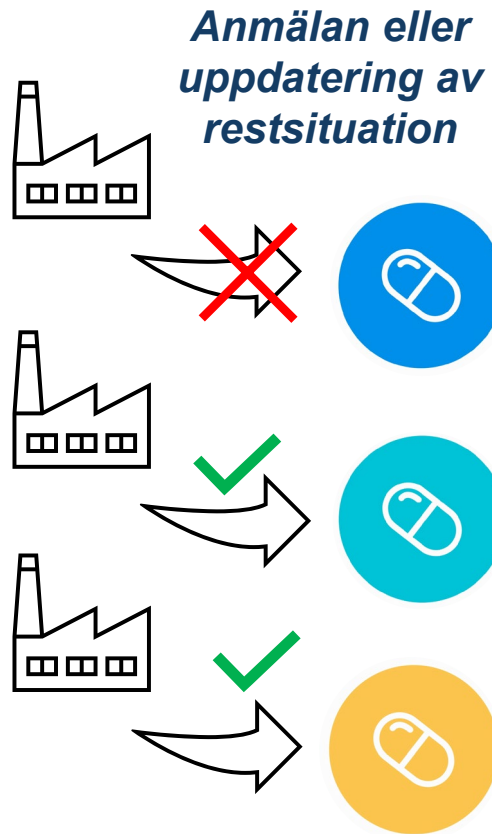
Regulatorisk pragmatism

- Godkännande av ändring – prioriteringar mellan ärenden
- Frisläppning på QP:s ansvar

Indragningar pga NA-halt



Restanmälningar



LÄKEMEDELSVERKET
SWEDISH MEDICAL PRODUCTS AGENCY

1. Tar emot och bedömer anmälan
2. Läger till information om möjliga alternativ
3. Publicerar information
 - a) Sök Restanmälda läkemedel
(sök tjänst på LV:s webbplats)
 - b) Öppna data
(Källan restanmälda läkemedel
(xml-fil))

Direkt användning

Målgrupper:

- Hälso och sjukvård
(förskrivare, apotek, läkemedelssamordnare mm)
- Patienter/Allmänhet
- Media

Vidareförmedling av information via

- Fass (Lif)
- Sil (Inera)

E-tjänst för att anmäla restsituationer

1

Restanmälan



3

Prognos för
start- och slutdatum



5

Ange om vård och
apotek informerats



2

Läkemedlets
namn



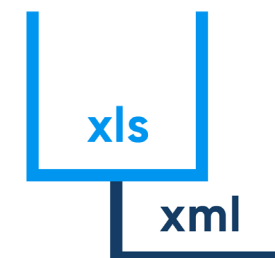
4

Standardiserade
orsaker



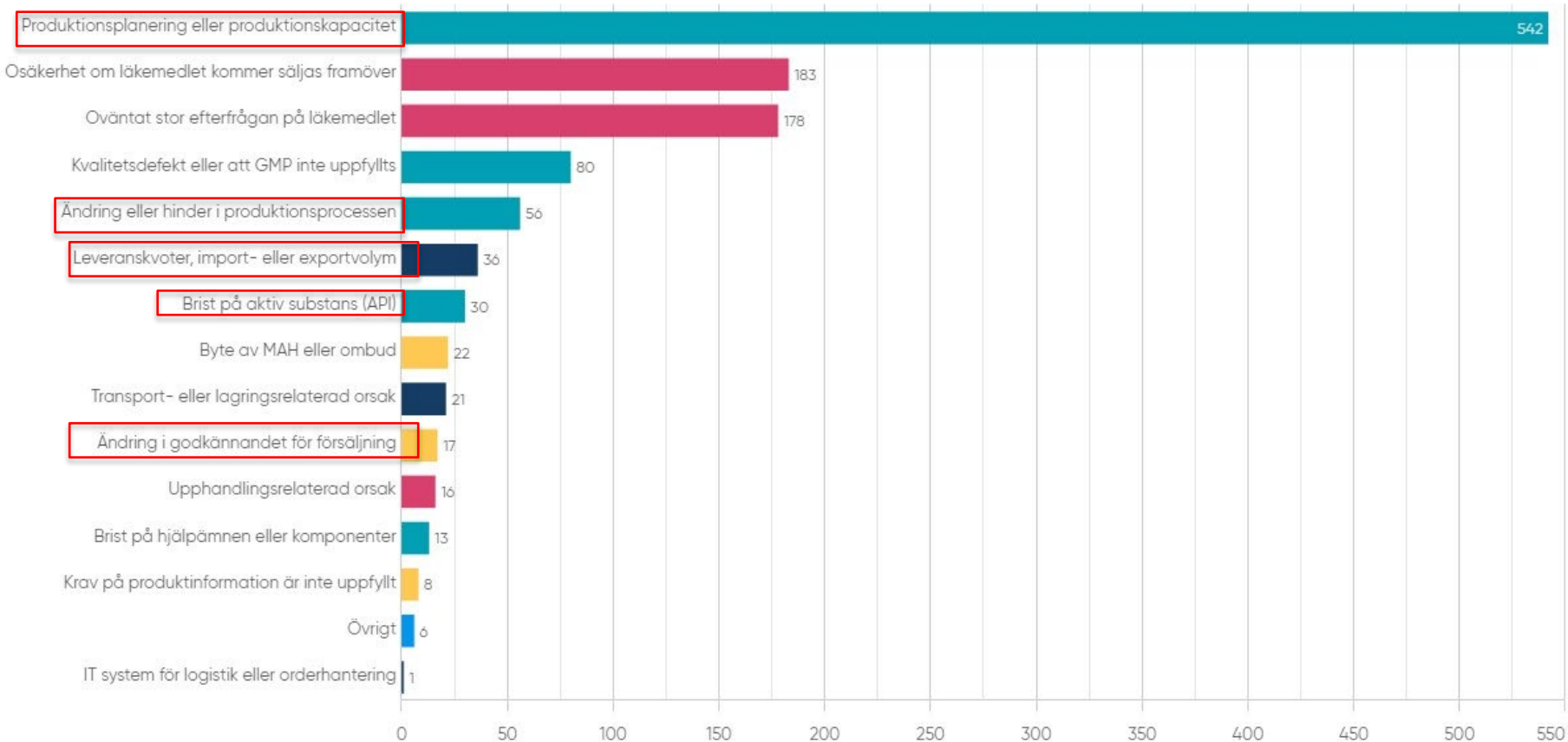
6

Här börjar vår
utredning/handläggning



Orsaker till restanmälan

Orsak för nu restanmälda (pågående, kommande) förpackningar
för godkända läkemedel.



Orsaker kan visas på Läkemedelsverkets webb

Sök restanmälda läkemedel

Här publiceras alla restsituationer som företagen anmält till Läkemedelsverket. Ny information uppdateras och publiceras dagligen.

Status för restsituation ⓘ
☒ Pågående (förvalt)
☐ Kommande
☐ Nyligen avslutade (30 dagar)
☐ Alla avslutade

Läkemedelsnamn ⓘ

Exempelvis Alvedon

Innehåller substans ⓘ

Exempelvis paracetamol

[+ Visa fler sökfiter](#)

Sök

Status för restsituation ⓘ

Pågående

Startdatum ⓘ

2024-03-19

Slutdatum ⓘ

2024-10-17 (Prognos)

Orsak ⓘ

Produktionsplanering eller begränsad produktionskapacitet

Publiceringsdatum ⓘ

2024-03-19

Senast uppdaterad ⓘ

2024-10-08

Läkemedelsverkets information om möjliga alternativ

[Restsituationer | Läkemedelsverket \(lakemedelsverket.se\)](#)

Samverkan och transparens

- Syftet är att bidra till så liten störning i försörjningskedjan som möjligt, men läkemedel som finns på marknaden måste vara säkra
- Viktigt att komma ihåg att det är svårt att analysera saker som man inte vet att man ska leta efter (tiden före 2018)
- Viktigt att industrin gör sitt och reviderar riskvärderingar i takt med att ny kunskap tillkommer
- Viktigt att vi myndigheter hänger med
- Viktigt att apoteken känner sig trygga i informationsgivningen
- Extremt viktigt att bevara allmänhetens förtroende för läkemedel

Läs- och länktips

- **EMA** har en samlingssida: [Nitrosamine impurities | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
 - Q&A-document som uppdateras: “[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](#)”
 - Appendix 2 till Q&A: “[Carcinogenic Potency Categorisation Approach for N-nitrosamines](#)”
- **EDQMs** samlingssida: [N-Nitrosamine contamination in brief](#)
 - Ph. Eur. kapitel 2.5.42: N-Nitrosamines in active substances
- **CMDh**: [Heads of Medicines Agencies: Nitrosamine impurities \(hma.eu\)](#)