

2022-05-18

# Nitrosaminföroreningar – vad har hänt och vad händer?

**Pernilla Örtqvist, farmaciutredare**

# Vad hände? – 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.

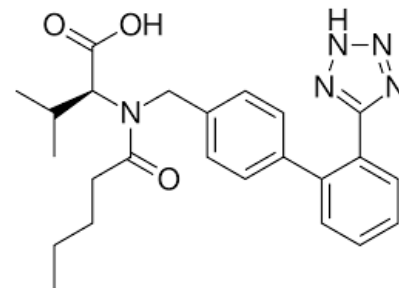
[EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)



# Vad låg bakom?

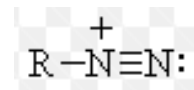
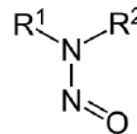
- *N*-dimetylnitrosamin (NDMA) upptäcktes i läkemedel med valsartan från en specifik substansstillverkare, en oväntad förorening som därför inte var kontrollerad
- Läkemedel med valsartan från den specifika substansstillverkaren drogs in
- Snart tydligt att problemet varken var isolerat till en tillverkare eller till en specifik nitrosaminförorening

Valsartan:



# Vad är nitrosaminer (NA)?

- Grupp av substanser med en specifik funktionalitet
  - R1 och R2 ≠ H (alkyl eller aryl)
- Stabila, men dock ljuskänsliga. Lösliga i både vatten och organiska lösningsmedel.
- Väletablerad mekanism för bildning, behöver en amin och en en NO<sub>x</sub>-källa
  - Aminer – nästan överallt; lösningsmedel, reagens, föroreningar
  - NO<sub>x</sub>-källa – NaNO<sub>2</sub> vanligt, t.ex. för att neutralisera azidreagens.
  - Olika NO<sub>x</sub>-källor är olika reaktiva, bildning av nitrosamin 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.



# Tidiga aktiviteter

- EDQM inledde en granskning av CEP för sartaner. Indragningar och revideringar följde.
  - Höst 2019 – granskningen utvidgad till alla CEP
- Analysmetoder utvecklades; tillverkare, EDQM, myndighetslab inblandade
- Inspektion av tillverkare
- EMA inledde en Artikel 31 referral (enl direktiv 2001/83/EC\*) för valsartan, senare utökad till fler sartaner med tetrazol.
  - Substanstillverkare och MAH ombads göra riskbedömning och kemisk analys

\*Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use

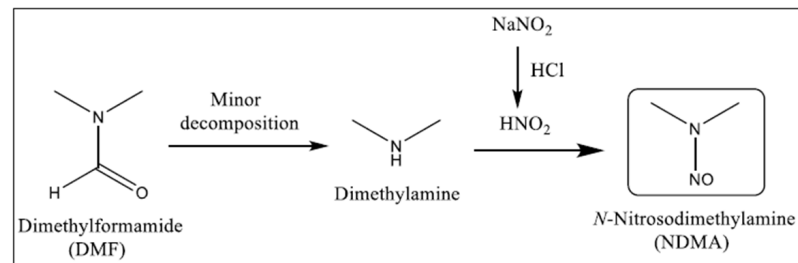


# Artikel 31 referral – resultat

- Tillverkare ålades att vid behov göra ändringar i processen för att minimera bildningen av NA, ändringarna skulle vara införda inom 2 år.
- Interimsgränser kopplade till dos i enlighet med ICH M7, men efter 2 år skulle  $\leq 0,03$  ppm gälla för NDMA och NDEA (LOQ för metoden).
- Referral-proceduren avslutades i april 2019
- EDQM: Ph. Eur. monografier reviderade (gäller från januari 2020) i enlighet med denna referral

# Identifierade ”root causes” – inledningsvis

- Många sartaner innehåller en tetrazol, som ofta bildas mha azidreagens. Aziden neutraliseras efteråt med  $\text{NaNO}_2$ .
- Vid närvaro av en amin (t ex genom nedrytning av DMF, TEA och NMP) kan under vissa förhållanden nitrosaminer bildas.
- Samband mellan läge i syntessekvens och detektion av NA i substans.
- Teoretiskt möjligt att bedöma risk för NA i isolerad substans.



# Men det var inte så enkelt...

- Bildningen av NA inte är kopplad specifikt till sartaner utan kan ske i närvaro av amin och NO<sub>x</sub> under specifika betingelser. Vid de låga nivåerna som gäller finns andra möjliga källor:
  - Korskontaminering mellan processer
  - Kontaminering från startmaterial, återvunna reagens, katalysatorer, lösningsmedel osv
  - Relaterat till rengöring av utrustning
  - Processvatten
  - Förpackningsmaterial
  - Nedbrytning
- Det stod klart att bredare utredning och kontroll behövdes!





# Artikel 5(3) procedur\*

- Inledd i september 2019 och omfattade då alla humanläkemedel med kemiskt syntetiserade API:er. Senare utvidgad till att omfatta även biotek-produkter.
- Turordning – prioritering baserad på risk
- Tre steg – 1) riskvärdering, 2) bekräftande testning, 3) ändringar
- Deadline för steg 1 (riskvärdering) var 31 mars 2021 resp 1 juli 2021.
- Bekräftande testning enligt steg 2 samt inskick av ev ändringsansökan – deadline 26 september 2022 resp 1 juli 2023.
- Kraven på sartaner uppdaterade och harmoniserade med denna procedur.

\*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

# Fler kända fall

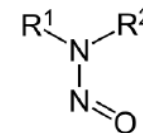
- Ranitidin
  - NDMA detekterat. Artikel 31 referral inleddes september 2019, i september 2020 suspenderades samtliga godkännanden i EU eftersom det finns andra alternativ för behandling.
- Metformin
  - NDMA detekterat över gränsvärdena. Knepigt pga hög terapeutisk dos. Bedöms vara kritiskt läkemedel, därför inte återkallat. Samtliga batcher ska testas innan frisläppning
- Rifampicin
  - 1-nitroso-4-metylpiperazin detekterat i produkt. Bedöms vara kritiskt läkemedel, därför inte återkallat. Samtliga batcher ska testas innan frisläppning
- Vareniklin
  - N-nitrosovareniklin detekterat, batcher återkallade juni 2021. Ej bedömt som kritiskt läkemedel

[Nitrosamine impurities | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

# Regelverk

- NA klassas som potentiellt DNA-reaktiva (mutagena) och ska därmed kontrolleras i enlighet med ICH M7.
- Förekomsten ska minimeras i möjligaste mån, genom t ex justeringar av syntes och förvaringsbetingelser.
- Acceptabelt dagligt intag kan beräknas mha TTC (threshold of toxicological concern).
- Gränsen för en specifik NA baseras på acceptabelt intag och därmed av daglig dos för produkten.
  - Hög dos – låga gränser. Leder till (mycket) höga krav på analysmetoderna för kontroll av låga halter i komplexa blandningar

# Vilka gränsvärden gäller?



- Ur EMAs Q&A-dokument
- Om substansspecifika data saknas: klass-TTC för NA satt till 18 ng/dag\*.
- Förutsätter att produkten innehåller en NA
- Mer än en NA i prod? Q&A-dokumentet beskriver hur gränserna ska beräknas.

\*Taget från Lhasa carcinogenic potency database

<b>N-Nitrosamine (CAS number)</b>	<b>ng/day*</b>
N-Nitrosodimethylamine, NDMA <sup>1</sup> (62-75-9)	96.0
N-Nitrosodiethylamine, NDEA <sup>1</sup> (55-18-5)	26.5
N-Nitrosoethylisopropylamine, EIPNA <sup>2</sup> (16339-04-1)	26.5
N-Nitrosodiisopropylamine, DIPNA <sup>2</sup> (601-77-4)	26.5
N-Nitroso-N-methyl-4-aminobutyric acid, NMBA <sup>3</sup> (61445-55-4)	96.0
1-Methyl-4-nitrosopiperazine, MeNP <sup>2</sup> (16339-07-4)	26.5
N-Nitroso-di-n-butylamine, NDBA <sup>2</sup> (924-16-3)	26.5
N-Nitroso-N-methylaniline, NMPA <sup>1</sup> (614-00-6)	34.3
N-nitrosomorpholine, NMOR <sup>4</sup> (59-89-2)	127
N-nitroso-varenicline, NNV <sup>5</sup>	37.0
N-nitrosodipropylamine, NDPA (621-64-7) <sup>2</sup>	26.5

# Var står vi idag?

- Det var inte så avgränsat som man först trodde.
- Balansera tillgång till läkemedel mot risk med NA-intag.
- Tekniskt utmanande kontroller – analys av låga halter i 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? Ur EMAs Q&A:  
*"MAHs and/or applicants should be aware that N-nitroso API impurities can form at levels exceeding the AI even if nitrite levels in the excipients are very low."*
- Listan över root causes växer och revideras. Mer lär komma.
- Generellt Ph. Eur. kapitel antaget – 2.5.42 N-Nitrosamines in active substances

# Lästips

- EMA har en samlings sida: [Nitrosamine impurities | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)
- [“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”](#)
  - Analysmetoder, specifikationsgränser, riskfaktorer osv. Informationen uppdateras vartefter ny kunskap tillkommer.
- EDQMs samlings sida: [N-Nitrosamine contamination in brief](#)
- CMDh: [Heads of Medicines Agencies: Nitrosamine impurities \(hma.eu\)](#)