

DOCUMENT CU ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a versiunii actualizate a Documentului cu întrebări și răspunsuri adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață aflați în plin proces de evaluare a posibilei prezențe de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman fabricate și de analiză a medicamentelor aflate în situație de risc.

EMA, 18 octombrie 2019

DOCUMENT CU ÎNTREBĂRI ȘI RĂSPUNSURI

adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață aflați în plin proces de evaluare a posibilei prezențe de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman fabricate și de analiză a medicamentelor aflate în situație de risc

Agencia Europeană a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) a dat publicității versiunea actualizată a Documentului cu întrebări și răspunsuri adresat deținătorilor de autorizație de punere pe piață aflați în plin proces de evaluare a posibilei prezențe de impurități nitrozaminice în medicamentele de uz uman fabricate și de analiză a medicamentelor aflate în situație de risc.

Elementul de noutate față de versiunea anterioară este prezentarea surselor posibile de contaminare cu nitrozamină identificate până în prezent, informația venind în sprijinul companiilor pentru desfășurarea acțiunii curente de evaluare a propriilor procese de fabricație.

12. Ce cauze de bază au fost identificate pentru prezența nitrozaminelor?

Posibilele surse de impurități nitrozaminice identificate până acum sunt:

1. Utilizarea nitritului de sodiu (NaNO_2) sau a altor agenți de nitrozare, în prezența aminelor secundare, terțiare sau a sărurilor cuaternare de amoniu în aceleași diferite etape ale procesului de fabricație (în caz de posibilitate de transfer de la o etapă la alta).

2. Utilizarea nitritului de sodiu (NaNO_2) sau a altor agenți de nitrozare, în combinație cu reactivi, solvenți și catalizatori susceptibili de descompunere în amine secundare sau terțiare, în cadrul acelorași etape sau a diferitor etape ale procesului (în caz de posibilitate de transfer de la o etapă la alta).

3. Utilizarea de materii prime contaminate în procesul de fabricație a substanței active (ca, de exemplu, solvenți, reactivi și catalizatori).

4. Utilizarea de materiale recuperate (ca, de exemplu, solvenți, reactivi și catalizatori), inclusiv în cadrul unor contracte externe cu terțe părți care nu cunosc conținutul materialelor pe care le prelucrează și procesele obișnuite de recuperare efectuate cu echipamente nespecializate.

5. Utilizarea de materii prime și intermediare contaminate procurate de la furnizori care utilizează procese sau materii prime care pot permite formarea nitrozaminei.

6. Contaminările încrucișate din cauza diferitelor procese desfășurate pe aceeași linie de producție și a erorilor de operare precum separările inadecvate de fază.

7. Procesele de descompunere a materiilor prime, intermediarilor și substanțelor active, inclusiv a celor induse de reactivitatea inerentă în combinație cu transferul de nitrit de sodiu (NaNO_2) sau alți agenți de nitrozare. Acest fenomen se poate produce și în timpul formulării sau depozitării produsului finit.

8. Utilizarea anumitor materiale de ambalare. De exemplu, într-un caz s-a observat contaminare cu nitrozamină într-un produs finit depozitat ambalat în blister, ceea ce a condus

la ipoteza conform căreia folia de căptușire care conține grund de imprimare cu nitroceluloză poate reacționa cu aminele din cerneala de tipărire, conducând astfel la formarea de nitrozamine, care, în anumite condiții ale procesului de ambalare, ar fi transferate asupra medicamentului.