**DUYURU**

**RUHSAT SAHİBİ VE**

**RUHSAT BAŞVURUSU BULUNAN FİRMALARIN DİKKATİNE**

**FİRMALAR İÇİN NİTROZAMİNLER HAKKINDA BİLGİLENDİRME**

**(Kimyasal olarak sentezlenen etkin madde içeren beşeri tıbbi ürünlerde nitrozamin safsızlık içeriği risk değerlendirmesi talebi)**

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) resmi internet sayfasında 05.07.2018 tarihinde yayınlanan güvenlilik uyarısına göre Çin’deki Zhejiang Huahai Pharmaceuticals firmasından temin edilen valsartan etkin maddesi içeren ürünlerde safsızlık olarak N-nitrozodimetilamin (NDMA) maddesinin tespit edildiği ve bu maddenin insanlarda kuvvetle mümkün kanserojen şeklinde sınıflandırıldığı belirtilmiştir (1). Devamında, 21.09.2018 tarihinde ise EMA resmi internet sayfasında “losartan” etkin maddesini içeren bazı ürünlerde de NDMA safsızlığının yanısıra N-nitrozodietilamin (NDEA) safsızlığının tespit edildiği ve bu nedenle potansiyel kanserojen safsızlık riskinin genişletilerek “sartan grubu” etkin maddelerde (valsartan, irbesartan, olmesartan, losartan ve kandesartan) bulunduğu bildirilmiştir (2). NDMA ve NDEA olası karsinojen olarak sınıflandırılmış olup bu maddelerin “sartan grubu” etkin maddelerdeki varlığı, bu tespitin yapıldığı zamanda, EMA tarafından “beklenmeyen bir durum” olarak nitelendirilmiştir(3).

Tetrazol halkası taşıyan sartan grubu etkin maddeler dışında kalan etkin maddelerin büyük çoğunluğunun üretimi sırasında nitrozaminlerin oluşumu beklenmemektedir. Ancak, artık bu safsızlıkların üretim sırasında belirli koşullarda ve belirli çözücülerin, ajanların ve diğer hammaddelerin kullanıldığı durumlarda oluştuğu bilinmektedir. Ek olarak, safsızlıklar, üretim sırasında kontamine ekipman ve ajan kullanımı nedeniyle taşınabilmektedir. Üretimde nitrozaminlerin oluştuğu ya da taşındığı durumlarda, safsızlıklar kontrol edilmeli ve üretim prosesinden çıkarılmalıdır. Bu nedenle, nitrozaminlerin varlığı düşük bir risk olsa bile, ruhsat sahibi firmaların tüm kimyasal olarak sentezlenen etkin madde içeren beşeri tıbbi ürünlerinde nitrozamin oluşma ya da üretimdeki var olma riskinin azaltılması için tedbir amaçlı faaliyetlerde bulunması gerekmektedir (3).

“Nitrozaminleri potansiyel kaynakları” hakkında bilgiye 19 Eylül 2019 tarihli EMA bildirisinden ulaşılabilir (3).

Ruhsat sahibi firmaların sorumlulukları;

Ruhsat sahipleri bitmiş ürünlerinin tüm serilerinin kalite, güvenlilik ve etkinliğinden, ayrıca, bitmiş ürün üretiminde kullandıkları etkin maddelerin, eksipiyanların ve hammaddelerin kalitesinden sorumludur. Bu bağlamda firmaların yapması gerekenler aşağıda verilmiştir;

* Tüm ilgili ilaçlarda nitrozaminlerin bulunma olasılığının 6 ay içinde değerlendirilmesi,
* Değerlendirme yapılırken nitrozamin içerme olasılığı bulunan ilaçların önceliklendirilmesi,
* Sartanlardan elde edilen bulguların göz önünde bulundurulması,
* Risk değerlendirme sonuçlarının Kurum’a bildirilmesi
* Nitrozamin içerme riski bulunan ürünlerin test edilmesi
* Nitrozamin tespiti durumunda ivedilikle Kurum’a bildirilmesi
* Nitrozamin riski ile ilgili olarak ruhsatta gerekli değişiklikler için başvurulması,
* Yüksek riskli ürünleri önceliklendirerek tüm maddelerin 1 yıl içinde tamamlanması gerekmektedir(4).

Elde edilen verilerin Kurum’a sunulması 3 basamak şeklinde yapılmalıdır. Konu hakkındaki taahhütlere ilişkin şablonlar ekte verilmektedir.

**Basamak 1- N-nitrozamin oluşturma ya da (çapraz) kontaminasyon riski taşıyan ürünlerin belirlenmesi için risk analizi yapılması**

* Risk analizinin sonucunda risk bulunması durumunda bu riskin teyit edilmesi ve sonuçlarının bildirilmesi için zaman programının Kurum’a ıslak imzalı taahhüt olarak gönderilmesi gerekmektedir.

**Basamak 2- N-nitrozamin oluşturma ya da (çapraz) kontaminasyon riski taşıyan ürünler için riskin teyit edilmesi amacı ile testlerin gerçekleştirilmesi ve nitrozamin taşıyan ürünlerin Kurum’a ivedilikle bildirilmesi.**

* 1. basamakta gerçekleştirilen analizler sonucunda risk teşkil eden ancak riskin teyit edilmesi için yapılan analizler sonucunda nitrozamin tespit edilmeyen ürünler için, gerçekleştirilen analizler doğrultusunda hazırlanan raporun Kurum’un talep etmesi halinde gönderilmesi gerekmektedir.
* Ancak, üründe/ürünlerde nitrozamin varlığı tespit edilmişse, bu safsızlığın tespiti hakkında kök neden araştırması yapılması ve değerlendirmenin, üründeki/ürünlerdeki nitrozamin miktarlarını belirten analiz sonuçları ile birlikte ivedilikle Kurum’a sunulması gerekmektedir.

**Basamak 3- Elde edilen bilgiler doğrultusunda üretim prosesinde değişiklikler için kılavuzlar doğrultusunda başvuruların yapılması**

Ruhsat sahibi firmaların verilen aksiyonları duyuru yayımlanması itibariyle 3 sene içerisinde tamamlayıp Kurum’a sunması gerekmektedir. Kurum’a raporlama her bir basamağın tamamlanması akabinde ivedilikle yapılmalı, raporlama için tüm basamakların tamamlanması beklenmemelidir.

Ruhsat başvurusu bulunan firmaların da aynı basamakları göz önünde bulundurması, Kurum’un uygun bulduğu durumlarda ise risk analizi ile gerekli raporları ve analizlerin sonuçlarını göndermesi ve yine Kurum’un uygun bulması halinde bahsi geçen çalışmayı ürünün ruhsatlandırılması sırasında ya da ruhsatlandırılmasından sonra tamamlaması beklenmektedir.

Belirtilen bilgiler doğrultusunda kimyasal olarak sentezlenen etkin madde/maddeleri içeren, ruhsatlandırma sürecindeki bilimsel incelemesi devam eden ve ruhsatlı beşeri tıbbi ürünler için ruhsat sahipleri tarafından, gerekli verilerin sağlanması ve konu ile ilgili bilgi ve belgelerin Kurumumuza gönderilmesi gerekmektedir.

**İLGİLİ EMA DUYURULARI**

1. EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity, European Medicines Agency, 5 July 2018.
2. Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines, European Medicines Agency, 21 September 2018.
3. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders, European Medicines Agency, 19 September 2019.
4. EMA advises companies on steps to take to avoid nitrosamines in human medicines, European Medicines Agency, 26 September 2019.

**SORULAR ve CEVAPLAR (EMA)**

Questions and answers on “Information on nitrosamines for marketing authorisation holders”, European Medicines Agency, 20 December 2019.

**EKLER**

1. Basamak, Risk tespit edilmemesi sonucunda Kuruma gönderilecek yazı şablonu

1. Basamak, Risk tespit edilmesi sonucunda Kuruma gönderilecek yazı şablonu

1. basamak, Risk teşkil eden ürün için tablo şablonu

2. Basamak, Risk teyidi ile nitrozamin tespit edilmemesi sonucunda Kuruma gönderilecek yazı şablonu

2. Basamak, Risk teyidi ile nitrozamin tespit edilmesi sonucunda Kuruma gönderilecek yazı şablonu

2. basamak, nitrozamin varlığı tespit edilen ürün için tablo şablonu