



## LETTRE D'INFORMATION N°2

### NITROSAMINES

#### Contexte

Suite à la découverte de traces d'une nitrosamine nommée N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans des lots de valsartan, substance active de la famille des sartans (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II - molécules indiquées notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle), l'EMA a initié en juillet 2018 une procédure en referral selon l'Article 31 de la Directive 2001/83/CE, afin d'émettre des recommandations quant aux AMMs des spécialités contenant du valsartan.

Par la suite, la NDMA a également été retrouvée dans d'autres sartans (ceux dont la structure présente un groupe tétrazole), dans le pioglitazone (médicament antidiabétique), puis dans la ranitidine (un anti-histaminique H2 indiqué dans le traitement de l'ulcère gastro-duodéal et du reflux gastro-œsophagien). Par ailleurs, des traces d'une autre nitrosamine, N-nitrosodiéthylamine (NDEA), ont également été détectées lors des investigations.

Les NDMA et NDEA sont classées par l'OMS comme probablement cancérogènes pour l'Homme, et en conséquence une exposition à long terme à ces molécules entraînerait une hausse du risque de développer un cancer.

En septembre 2019, l'EMA et le CMD(h) ont publié un document d'information qui étend en EU l'obligation d'évaluation du risque lié aux nitrosamines à tous les titulaires d'AMM de spécialités contenant une substance active chimique.

#### Aspects chimiques et analytiques

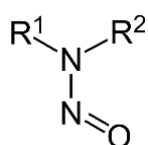
D'après les différentes investigations menées, il ressort que les principales sources potentielles de formation des nitrosamines sont les suivantes :

- présence simultanée d'une amine secondaire (ou tertiaire) avec des nitrites (par exemple lors de l'utilisation de nitrite de sodium, ou d'un autre agent nitrosant), habituellement en conditions acides
- contamination croisée
- utilisation de solvants, réactifs ou équipements recyclés et contaminés

D'autres sources comme les excipients ou même le conditionnement ont été mentionnées comme pouvant apporter ou induire la présence de nitrosamines. Il s'agira donc d'étudier lors de l'analyse de risque l'ensemble des facteurs pouvant impacter la qualité du produit fini.

A noter que, selon le procédé de fabrication, d'autres nitrosamines que NDMA et NDEA peuvent également se former, il est donc bien entendu nécessaire d'étendre les investigations à l'ensemble des nitrosamines potentielles.

Structure des nitrosamines



Afin d'aider les titulaires d'AMMs à mener leurs études concernant la présence potentielle de nitrosamines dans leurs spécialités pharmaceutiques, des méthodes analytiques ont été développées par les réseaux de Laboratoires Officiels de Contrôle des Médicaments (Official Medicines Control Laboratories – OMCL). Ces méthodes sont disponibles sur le site de l'EDQM, pour information, mais sont bien entendu à adapter et à valider pour chaque spécialité. A titre indicatif, les méthodes suivantes ont été développées par le réseau OMCL : HPLC-UV (ANSM), GC-MS (LGL – Allemagne), LC-HRMS (FDA), etc.

### Aspects réglementaires

Il est demandé à tous les titulaires d'AMM de spécialités contenant des substances actives chimiques de suivre la procédure suivante :

- 1) Réaliser une analyse de risque concernant la présence potentielle de nitrosamines dans les substances actives chimiques et produits finis associés, selon les principes d'ICH Q9 pour au plus tard le 26 mars 2020 (6 mois après la publication du document EMA/189634/2019). **Ce délai a été repoussé au 1<sup>er</sup> Octobre 2020.** Une attestation sur l'issue de l'analyse de risque est à communiquer aux Autorités. Les conclusions détaillées doivent être tenues à disposition des Autorités sur demande.
- 2) En cas de risque identifié, des **tests confirmatoires** sont à effectuer, et les Autorités doivent être immédiatement informées si ceux-ci révèlent la présence d'une nitrosamine, quel qu'en soit le taux.
- 3) Les actions réglementaires permettant de minimiser le risque éventuellement identifié (variations aux dossiers d'AMM pour modifier le procédé de fabrication ou modifier les spécifications de contrôle qualité par exemple) doivent être mises en place au plus tard le 26 septembre 2022 (3 ans après la publication du document EMA/189634/2019).

Les titulaires de CEP ou de DMF sont tenus de coopérer totalement avec le titulaire d'AMM dans la conduite de cette procédure.

### Guidelines et référentiels

Information on nitrosamines for marketing authorisation holders (EMA/189634/2019 and CMDh/404/2019)

Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders" (EMA/CHMP/428592/2019 **Rev. 3**)

EMA advises companies on steps to take to avoid nitrosamines in human medicines (EMA/511347/2019)

Ad-hoc projects of the OMCL Network - <https://www.edqm.eu/fr/projets-ad-hoc-reseau-omcl>

### Comment AR2i peut vous aider ?

- Rédaction de l'analyse de risque sur la base d'un questionnaire détaillé adapté à vos spécialités, à compléter par les fabricants PA/PF en collaboration avec leurs sous-traitants
- Développement de méthodes adaptées au contrôle des nitrosamines, et réalisation des analyses confirmatoires (possibilité de faire des analyses par GC-MS).
- Support aux actions réglementaires (rédaction et soumission des dossiers de variations)

### Pour plus d'informations :

**AR2i** - Immeuble Le Carnot, 20-22 Avenue Edouard Herriot - 92350 Le Plessis Robinson – France  
Site : [www.ar2i.fr](http://www.ar2i.fr)

**Christian SARBACH**, Pharm, PhD, PDG, Pharmacien Responsable

Tel : 33.1.45.37.10.93 - Mobile : 33.6.87.05.73.78 - e-mail : [sarbach@ar2i.fr](mailto:sarbach@ar2i.fr)

**Saholy RAKOTOMANGA**, Pharm, PhD, Directeur des Affaires Réglementaires et Pharmaceutiques

Tel : 33.1.45.37.03.12 - e-mail : [rakotomanga@ar2i.fr](mailto:rakotomanga@ar2i.fr)