

Swissmedic Expertentagung Pharmakopöe – online Veranstaltung

Freitag, 11. Juni 2021

Nitrosamine in Arzneimitteln – die Perspektive der Swissmedic



Teil 1 – Dr. Thomas Hottiger

Swissmedic • Schweizerisches Heilmittelinstitut • Hallerstrasse 7 • 3012 Bern • Schweiz • www.swissmedic.ch

Der Anfang...

27. Juni 2018, 11:53 Uhr:

PIC/S Rapid Alert Class I Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios



15. API Manufacturer* / Fabricante*:

Holder of the **CEP R1-CEP 2010-072-Rev 00:**
Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., LTD.
Xunqiao, RC -317024 LINHAI CITY, ZHEJIANG
PROVINCE

Site Manufacturing:

Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd (BS 1)
Chuannan Site, RC -317016 CHUANNAN, DUQIAO,
LINHAI, ZHEJIANG PROVINCE

18. Details of defect / Descripción del defecto: Previously unknown impurity, suspected to be N-Nitrosodimethylamine that may have **potential genotoxicity**, detected in **Valsartan API manufacturer** by Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd. It **is very likely to be process-related**.

20. Action taken by issuing Authority / Actuación de la Autoridad emisora:

Potential affected products are been put on hold at the manufacturers. **Investigation and assessment of the health impact on going**

Wissen ist Macht. Wir wissen nichts. Macht nichts (?)

Offene Fragen:

- Ist die festgestellte Impurity wirklich NDMA («suspected»...)?
Handelt es sich um toxikologisch relevante Konzentrationen?
- Ist «nur» im Wirkstoff oder auch im Fertigprodukt NDMA nachzuweisen
(Abreicherung während der galenischen Herstellung)?
- Wenn die Impurity «process-related» ist: sind noch weitere Wirkstoffhersteller
betroffen??
- Zhejiang Huahai hat ein gültiges CEP → Es sind keine detaillierten
Informationen über den von diesem Hersteller verwendeten Syntheseweg
verfügbar. Ein sofortiges eigenes Risk Assessment ist nicht möglich.

Und jetzt...?

Tag 1, 15:36 Uhr ...

Dear Sir or Madam

We hereby want to notify you about a quality defect that is potentially affecting several countries.

...

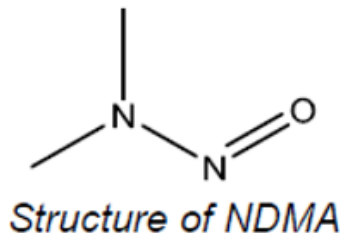
In Valsartan API (API-manufacturer Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. LTD; ...; CEP no. ...) ... an unknown impurity peak was detected

...

The unknown impurity peak was identified as N-nitrosodimethylamine (NDMA) by ... GC-MS ...

Best regards

Company XXX



Die meldende Firma hat Zhejiang Huahai nicht als Wirkstoffhersteller angemeldet.
Die meisten anderen sind potentiell betroffen ...

Fallbezeichnung	Hersteller	Wirkstoff
Valsartan Firma A, Filmtabletten	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.	

Nitrosamine-Induced Carcinogenesis

**THE ALKYLATION OF NUCLEIC ACIDS OF THE RAT BY N-METHYL-N-NITROSOUREA,
DIMETHYLNITROSAMINE, DIMETHYL SULPHATE AND METHYL
METHANESULPHONATE**

BY P. F. SWANN* AND P. N. MAGEE*

Medical Research Council Toxicology Research Unit, Carshalton, Surrey

(Received 3 May 1968)

... The most simple [nitrosamine], **dimethylnitrosamine**, is both an **acute hepatotoxin** and a **powerful carcinogen** producing a high incidence of **tumours of the liver, kidney and lung** in rats. ... The compound is **converted in vivo in an active methylating agent that can react with ... nucleic acids forming mainly 7-methylguanine**, and it is now known that other carcinogenic N-nitroso compounds also produce alkylation of guanine at N-7

Tag 2, ca. 16.00h

→ Die EMA bestätigt in einer vertraulichen Information, dass es sich bei der neuen Impurity um NDMA handelt. Informationen zu Menge und Herkunft der Verunreinigung sind weiterhin nicht verfügbar.

→ Der Wirkstoffhersteller ist nicht kontaktierbar. *Wie immer in solchen Situationen ist es Freitag.*

E-Mail MKA an alle potentiell betroffenen Zulassungsinhaberinnen:

Swissmedic erwartet bis Montag, **2. Juli 2018, 14.00 Uhr**, folgende Informationen:

- Rückmeldung, ob Zhejiang Huahai als API-Hersteller für Valsartan-Präparate verwendet wird/wurde
- Falls ja: Liste der Produkte / Chargen mit API ex Zhejiang Huahai; Chargennummern der Wirkstoffchargen

Swissmedic ordnet folgende Massnahmen an:

- API ex Zhejiang Huahai darf nicht mehr verwendet werden
- Mit API von Zhejiang Huahai hergestellte Fertigproduktchargen sind sofort zu sperren
- Umsetzung dieser Massnahmen ist von der jeweiligen FvP zu bestätigen

Daneben:

Abklärungen, ob ZH noch weitere Sartanwirkstoffe produziert (Ergebnis: ja, klar ...).

2. – 6. Juli 2018: Hektik und Blindflug

- 2. Juli: Alle Schweizer Sartan-Hersteller mit zwei Ausnahmen bestätigen, dass sie Wirkstoff von Zhejiang Huahai verwenden. Sämtliche betroffenen Chargen werden gesperrt.
- 3. Juli: Swissmedic und die von der NDMA-Kontamination betroffenen Firmen haben weiterhin keine Angaben zum Grad der Verunreinigung des Wirkstoffs von Zhejiang Huahai. Versuche zur Informationsbeschaffung scheitern. Eine geeignete Analysenmethode ist bei Swissmedic nicht etabliert.
- 4. Juli 07:55h:
EMA schickt Untersuchungsbericht des Wirkstoffherstellers
«The concentrations potentially measured in contaminated batches were in the range of 3.4 ppm – 120 ppm».
- Toxikologische Gutachten der spanischen und deutschen Behörden:
Die NDMA-Konzentration im Valsartan-Wirkstoff von ZH ist viel zu hoch.
Empfehlung Rückruf «mindestens bis Stufe Detailhandel».

5. - 6. Juli 2018: Rückrufe

Bestimmung der Rückruftiefe in Absprache mit Österreich (EU-Mitglied, ähnliche Situation wie in der Schweiz, Deutschland hat bereits zurückgerufen ...)

Stufe Patient ?

- Kurzfristig maximaler Schutz des Individuums,
ABER:
- hohes Risiko eines Stock-outs (nur 2 Firmen können sicher weiter liefern);
Patienten evtl. zeitweise ohne Behandlung > kardiovaskuläre Risiken
- Falls neben Valsartan weitere Sartanwirkstoffe verunreinigt sein sollten, ist ein grossflächiger Stock-out praktisch sicher.
- Expositionsdauer der meisten Patienten dürfte bei einem Rückruf bis zum Endverbraucher nur unwesentlich verkürzt werden, denn das Problem bei ZH besteht offenbar bereits seit ca. 7 Jahren.

Stufe Detailhandel ?

- Stock-out Risiko weit geringer, es wird weniger Staub aufgewirbelt:
ABER: Beim Stichwort «Krebs» werden selbst Fachpersonen irrational ...

Rückruf von 74 Chargen bis Stufe Detailhandel wegen des - objektiv beurteilt - geringeren Risikos für Patienten (... und Entgegennahme der Kritik der Ärzteschaft für dieses angeblich verantwortungslose Handeln ...).

«The problem is bigger than you think» - Entwicklung der Lage Juni bis Anfang August 2018

Zeitraum	
Ende Juni / Anfang Juli	Zhejiang Huahai meldet Kontamination von Valsartan mit NDMA → Rückrufaktion. «Andere von Sartane von ZH sind gut».
Mitte Juli - Anfang August	In Valsartan der Hersteller Zhejiang Tianyu, Aurobindo, Heterolabs wird ebenfalls NDMA gefunden.
Ende Juli	Rückruf von Irbesartan Heumann in Deutschland wegen NDMA.

Entwicklung der Problemwahrnehmung Juni / Juli 2018

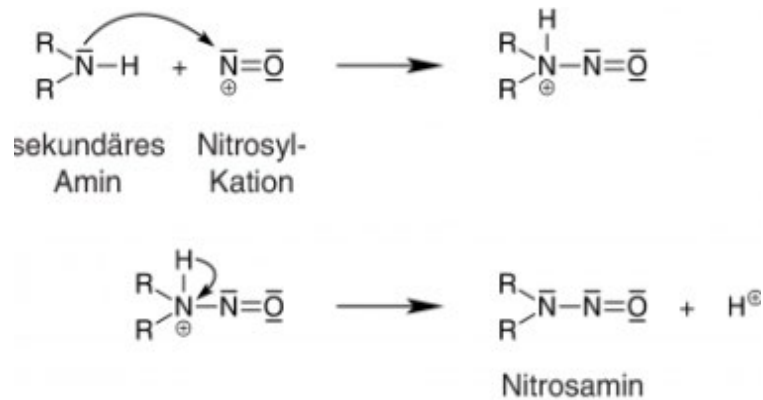
Zeitraum	
Ende Juni / Anfang Juli	<p>Zhejiang Huahai meldet Kontamination von valsartan mit NDMA → Rückrufaktion. «Andere von Sartane von ZH sind gut».</p>
Mitte Juli - Anfang August	<p>In Valsartan weiterer Hersteller wird NDMA gemessen.</p>
Ende Juli	<p>Rückruf von Irbesartan des Herstellers Neuhann in Deutschland wegen NDMA.</p>

Zhejiang Huahai hat ein Valsartan-Problem

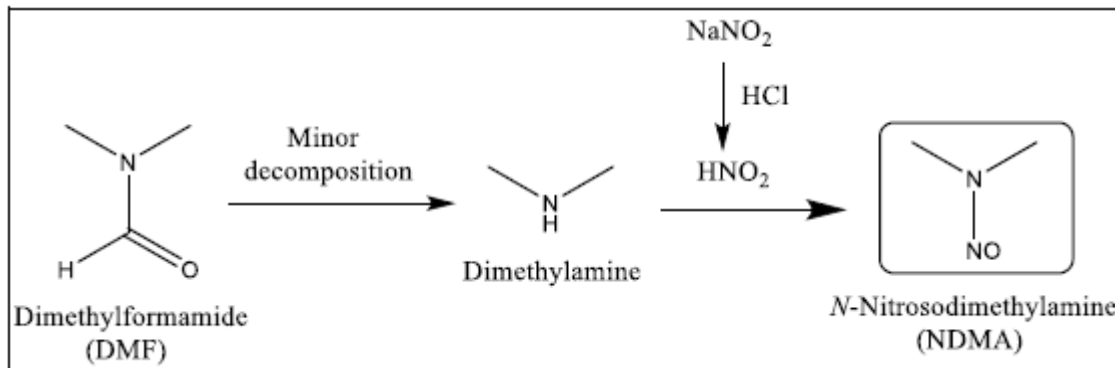
Die Valsartan-Präparate haben ein NDMA-Problem

**Diverse Sartane (welche?) haben ein NDMA Problem.
Haben sie «nur» ein NDMA-Problem ???**

URSACHENANALYSE: Bildung von Nitrosaminen



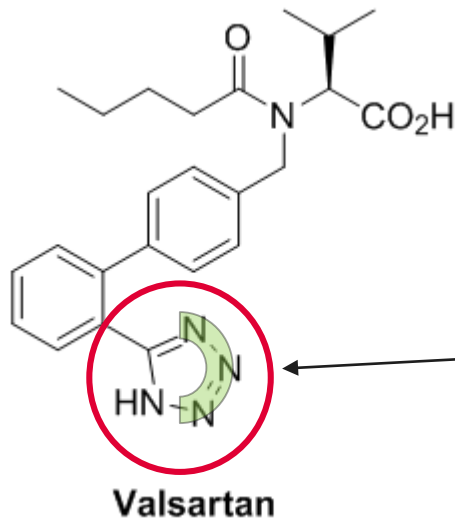
Aminquelle im Fall von Valsartan: Lösungsmittel DMF (Kondensationsprodukt aus Ameisensäure und Dimethylamin)



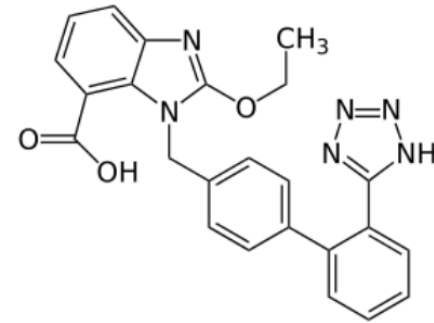
... und woher kommt das Nitrit?

URSACHENANALYSE

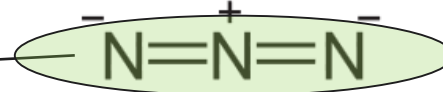
Azid als Baustein des Tetrazolrings



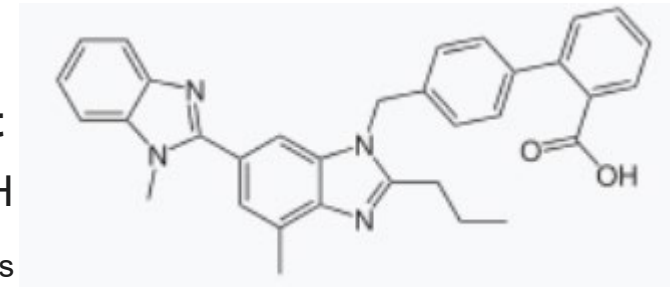
Candesartan



Azid



Telmisartan



Quenching: Zerstörung von Natriumazid durch Nitrit



Quenching eingeführt bei Modifikation des ursprünglichen Synthesewegs von Valsartan (Scale-up).

Anfang Juli 2018: Auslegeordnung ...

Quenching von Azid-Rückständen mit Nitrit kann bei allen Sartanen mit Tetrazolring vorkommen
→ Auch Candesartan, Irbesartan, Losartan und Olmesartan könnten mit Nitrosaminen kontaminiert sein.

In den Synthesewegen der Tetrazol-Sartane werden neben DMF eine Reihe weiterer möglicher Quellen von sekundären Aminen verwendet, insbesondere Triethylamin → Es könnten noch andere Nitrosamine als NDMA entstehen

Die Zulassungsinhaberinnen aller Tetrazol-Sartane werden angeschrieben und zur Einreichung von Risk Assessments und Analyseergebnissen aufgefordert.

Ab Mitte Juli: Sisyphus lässt grüssen ...

Analyse der Synthesewege und Begutachtung der Risk Assessments aller «kritischen» Sartane (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan) inkl. Kombinationspräparate.

Qualität der Risk Assessments zweifelhaft, oft mit groben Fehlern. Beschreibungen der Synthesewege wenig detailliert, GMP-Aspekte werden ausgeklammert.

Erste Hinweise, dass neben NDMA auch noch weitere Nitrosamine, insbesondere NDEA, entstehen könnten.

August 2018 – Neuausrichtung der Strategie

- Im Rahmen der Risk Assessments melden Firmen grenzwertig mit NDMA verunreinigte Wirkstoffe. Herkunft der Verunreinigung meist unklar, Nutzen der erstellten Risk Assessments damit ebenso ...
- Im Ausland kommt es erneut zu Sartan-Rückrufen. Auch Wirkstoffe mit gültigem CEP erweisen sich als kontaminiert.
→ Eine Papierbeurteilung der Synthesewege ist notwendig, bietet aber keine ausreichende Sicherheit (auch nicht die des EDQM).
- Das Swissmedic OMCL hat eine Analysenmethode für NDMA etabliert, validiert und erste Messungen an Valsartan-Präparaten durchgeführt.
- Die Geschäftsleitung von Swissmedic beschliesst, dass bis auf weiteres von jeder neuen Charge eines für den Schweizer Markt vorgesehenen Tetrazol-Sartans Muster eingereicht werden müssen.
Auftrag ans Swissmedic OMCL, diese Chargen und den zugehörigen Wirkstoff auf NDMA zu analysieren.

«Wissen ist Macht. Wir wissen nichts? Macht etwas!»

Ab September 2018: Das Swissmedic OMCL testet auf NDMA und findet nichts mehr, die Papieranalysen der Synthesewege laufen weiter ...

- Bei der Begutachtung eines Risk Assessment zu Losartan zeigt es sich, dass der API-Hersteller ein Azid-Quenching mit Nitrit in Gegenwart von Produkt und TEA durchführt.
→ Risiko, dass sich NDEA bilden könnte.
- Auflage an ZulassungsinhaberIn: testen.
Auftrag an das Swissmedic OMCL: Analysenmethode für NDEA entwickeln
- Bei den Tests der ZulassungsinhaberIn wird NDEA nachgewiesen. Die Konzentration liegt jedoch unter dem AI → kein Rückruf.
- Bei Stichproben-Analysen des Swissmedic OMCL werden keine Losartan-Präparate gefunden, welche mit NDEA oberhalb des AI belastet sind.
ABER: Im Rahmen der routinemässigen Überprüfungen durch das Swissmedic (OMCL) wird in Valsartan-Wirkstoff von Mylan Laboratories NDEA in Konzentrationen oberhalb der Unbedenklichkeitsgrenze festgestellt. Andere Behörden-Labors bestätigen etwas später den Befund.
Rapid Alert. Bei den folgenden Rückrufen hat Swissmedic einen Informationsvorsprung.

Oktober – Dezember 2018: Erneute Bestandesaufnahme

- Nitrosamin-Kontamination ist die Folge entweder schlecht designter Syntheseprozesse (Nitrit-Quenching in Gegenwart von Produkt) oder von GMP-Problemen (z.B. beim Solvent Recycling)
- Gemäss den vom Swissmedic OMCL erhobenen Analysendaten ist es möglich, völlig Nitrosamin-freie Sartan-Wirkstoffe herzustellen.
- Bei den Risk Assessments der Firmen wurden / werden nicht alle relevanten Risikofaktoren erkannt.
- Border-Line kontaminierte Wirkstoffe und Wirkstoffe mit mehreren Nitrosaminen sind in aller Regel Indizien für Syntheseprozesse, welche nicht konsistent API in der erforderlichen Qualität liefern. Sie sollten nicht toleriert werden, weil es bessere Alternativen gibt
- Für eine dauerhafte Behebung der Nitrosamin-Problematik sind zumindest übergangsweise flächendeckende analytische Prüfungen der Sartan-Wirkstoffe und strikte Limiten notwendig.
- Die Limiten müssen deutlich unter dem AI liegen, um Hersteller mit grenzwertigen Produkten/Prozessen zu Verbesserungen zu motivieren.

Dezember – Februar 2018:

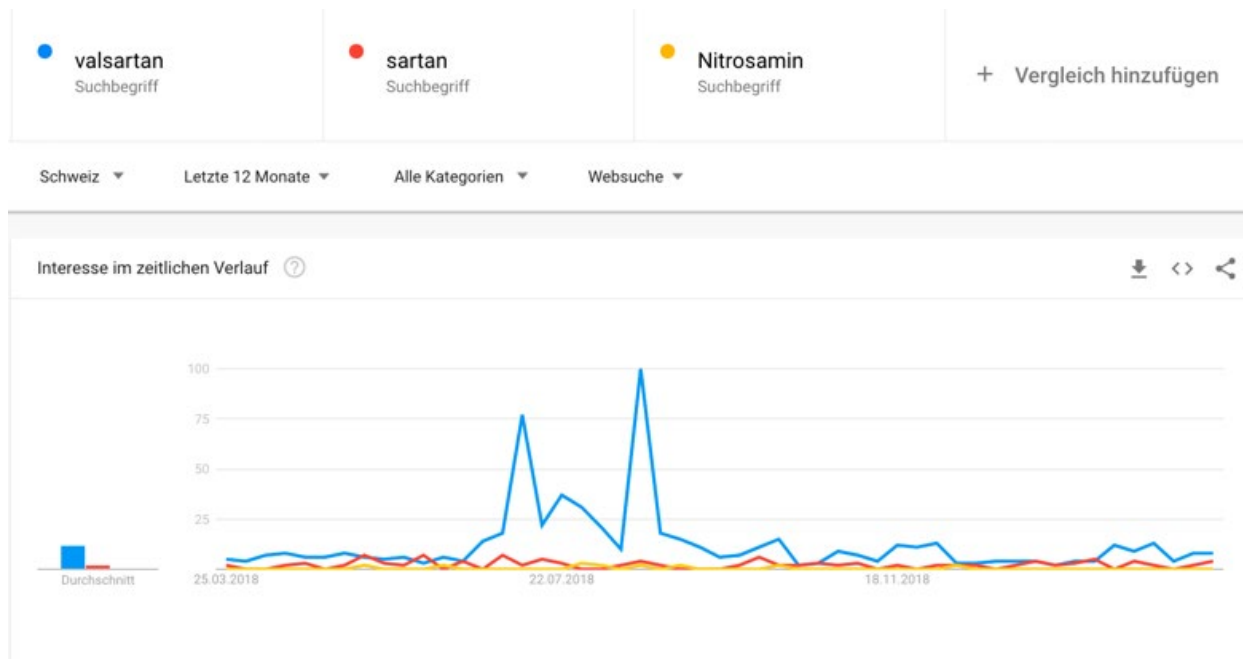
Nächste Anpassung der Strategie: Einführung Prüfpflicht für Wirkstoffe

Vorbescheide / Verfügungen an die Zulassungsinhaberinnen:

- Sartan-Wirkstoffe müssen ab 1. März 2019 vor der Verwendung zur DP-Herstellung durch ein vom API-Hersteller unabhängiges Labor auf NDMA und NDEA geprüft werden.
- Für die Prüfungen sind Methoden mit einem LOQ von ≤ 30 ppb einzusetzen. (30 ppb = ca. 1/3 des AI von NDEA bei Valsartan und Irbesartan).
- Die Prüfergebnisse müssen dem Swissmedic OMCL zusammen mit Analysenmustern (API und Fertigprodukt) bei Beginn des Vertriebs einer DP-Charge eingereicht werden. Das OMCL führt Nachanalysen durch.
- Wirkstoff mit Nitrosamin-Gehalten oberhalb des von der EMA publizierten AI von NDMA bzw. NDEA (26.5 ng resp. 96 ng pro Tag) darf nicht verwendet werden.
- Swissmedic ist eine Meldung Qualitätsmangel einzureichen bei Analyseergebnissen oberhalb der EMA-Limiten, bei > 2 -maligem Überschreiten der 30 ppb-Grenzen oder falls im Wirkstoff andere Nitrosamine als NDMA oder NDEA gefunden werden.
- Bis Ende 2020 sind völlig Nitrosamin-freie Wirkstoffe anzustreben (zu belegen durch Analysendaten, Auditberichte und QP-Bestätigung).

Die Folgen...

Wenig erfreute Reaktionen der Industrie («zu schnell», «unnötigerweise strenger als die EMA» [30 ppb-Limite...]), aber Auslösung vertiefter internationaler Diskussionen über das weitere Vorgehen und Beruhigung der Situation in der Schweiz.



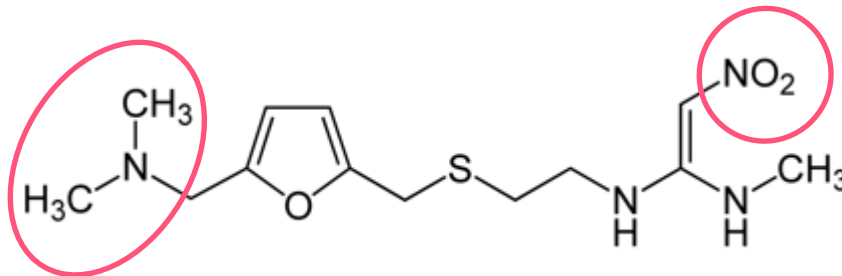
... seit November 2018 keine Nitrosamin-Rückrufe mehr (danke, OMCL!)

Ein neues Problem: Ranitidin

- Mitte Juli 2019: Vertrauliche Mitteilung der FDA, die US Firma Valisure behauptete, in Ranitidin extrem hohe Konzentrationen von NDMA nachgewiesen zu haben.
«The FDA confirmed that high levels of NDMA are detected using the GC/MS method but considers that the high levels of NDMA are artefactual due to high temperature».
- Swissmedic-interner Auftrag ans OMCL zur Methodenentwicklung und –validierung. Prüfung von Marktmustern der zugelassenen Schweizer Ranitidin-Präparate auf NDMA.
- Ende August 2019: Die Testergebnisse liegen vor. Alle Präparate enthalten NDMA-Mengen oberhalb des AI. Die Messergebnisse sind viel tiefer als diejenigen von Valisure. Eine Bildung von NDMA während der Analysen wird ausgeschlossen.
- Information der betroffenen Firmen und der Partnerbehörden über die Laborbefunde. Prüfung weiterer Ranitidin-Chargen mit ähnlichen Ergebnissen. Eine der Firmen und verschiedene ausländische Behörden führen eigene Analysen durch und bestätigen die Ergebnisse von Swissmedic.
- Mitte September: Rückruf sämtlicher Chargen aller in der Schweiz zugelassenen Ranitidin-Präparate. Sistierung der Zulassungen bis zur Ermittlung der Ursache der Verunreinigung mit NDMA.

Herkunft der Verunreinigung

- Kein offensichtlicher Zusammenhang mit dem Wirkstoffhersteller
- Kein Zusammenhang mit der DP-Formulierung
- Auch die Injektionslösung (API in Wasser) enthält NDMA
- Ranitidin ist thermisch instabil und enthält interessante Struktur motive:

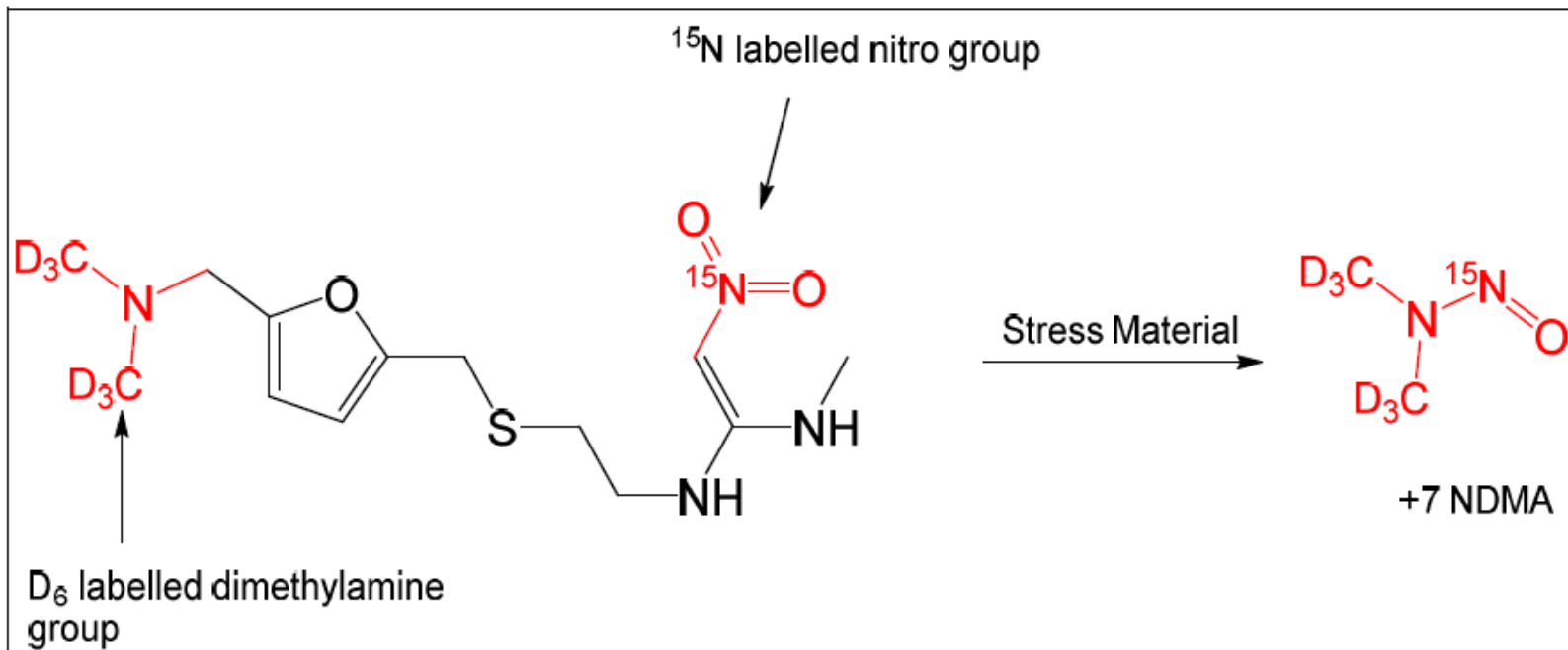


- Kommentar eines Swissmedic Quality Assessors, der wusste, wovon er sprach:

«DAS ZEUG REAGIERT DOCH MIT SICH SELBST»

Experimentelle Bestätigung ...

Stabilitätsstudie mit Isotopen-markiertem Ranitidin:



Es bildet sich doppelt markiertes NDMA, mehrheitlich durch intermolekulare Reaktionen.

Das «Nitrosamin-Problem» ist hier ein Stabilitätsproblem.

→ Die CH-Zulassungen der Ranitidin-Präparate wurden gelöscht.

Brave new world - Metformin

- Herbst 2019: Im Rahmen des internationalen Informationsaustauschs zur Nitrosamin-Problematik Hinweis von Health Canada auf mögliche NDMA-Kontamination von Metformin (Ergebnis eigener Risikoanalyse).
- Metformin wird über lange Zeiträume und in hohen Dosen eingenommen → Hohes Risiko für Patienten. Deshalb sofortiges Screening der in der Schweiz zugelassenen Metformin-Präparate auf NDMA.
- Nach gut 1 Monat liegen die Ergebnisse vor:
1 Produkt enthält NDMA-Konzentrationen, die deutlich über der Unbedenklichkeitsgrenze von 32 ppb liegen, 4 weitere sind grenzwertig kontaminiert, die restlichen «sauber».
Alle Chargen des relativ stark verunreinigten Produkts werden zurückgerufen.

ÜBERRASCHUNG: Der im zurückgerufenen Produkt verwendete Wirkstoff enthält praktisch kein NDMA.

Metformin – Ursachenanalyse

Die Ursachenanalyse ergibt kein klares Bild:

- Kein Zusammenhang zwischen Formulierung und NDMA-Gehalt.
Die FDA geht von einem Problem ausschliesslich der Extended-Release Formen aus.
Dies passt nicht mit den Daten von Swissmedic zusammen.
- Das Produkt einer bestimmten Zulassungsinhaberin ist je nach Fertigprodukthersteller «clean» oder kontaminiert.
- Das NDMA bildet sich nach dem Vermischen von API und Hilfsstoffen.
Hypothese: Reaktion von DMA (Impurity F von Metformin) mit Nitrit aus den Hilfsstoffen. Aber: Keine Klare Korrelation zwischen dem DMA-Gehalt des Wirkstoffs und dem NDMA-Gehalt des Fertigprodukts.
Mögliche Erklärung: Entscheidend für die Bildung von NDMA ist nicht allein der DMA-Gehalt, sondern die Kombination von DMA-Gehalt und pH.
- Bei einzelnen Produkten doch Eintrag von Spuren von NDMA mit dem Wirkstoff, bei anderen Beitrag des Packmaterials.
- Weitgehend offen: Was geschieht während der Lagerung des Fertigprodukts?

Konsequenz: Aufnahme einer NDMA-Limite in die DP-Spezifikationen erforderlich (Variations!)

Metformin – die Folgen (1)

- Nitrosamin-Verunreinigungen müssen auf Ebene Fertigprodukt kontrolliert werden. Eine Begrenzung auf Stufe Wirkstoff wie im Sonderfall der Sartane ist nicht ausreichend.
Dies widerspiegelt sich in den aktuellen Anpassungen der einschlägigen Ph. Eur.-Monographien.
- Die Sartane sind kein Einzelfall – systematische Abklärungen sind unumgänglich
- Swissmedic hat aufgrund des Metformin-Falls die Anforderungen betreffend Vermeidung von Nitrosamin-Verunreinigungen an diejenigen der EMA angeglichen (s. Publikation vom 16. April 2021).
- Wie in der EU wird ein Toxikologie-basiertes Unbedenklichkeitskriterium angewendet («theoretical excess cancer risk of 1 in 100'000 over a lifetime exposure»).
- >> Vorteil: Ansatz universell anwendbar, auch bei mehreren Nitrosaminen im Produkt
- >> Nachteile:
 - Situative toxikologische Abwägungen erforderlich
 - Bei nur kurzzeitig angewendeten Produkten: übermässig restriktiv?
 - Patienten, welche mehrere verunreinigte Arzneimittel gleichzeitig anwenden müssen, werden u.U. zu stark mit Nitrosaminen belastet

Metformin – die Folgen (2)

«Da muss mal jemand lustlos in diesen Dossiers rumstochern»

(Zitat eines Swissmedic Quality Assessors, der wusste, wovon er sprach)

- Die seit Mitte 2018 durchgeführten systematischen Abklärungen durch Behörden und Firmen haben mittlerweile zu ca. 200 Verdachtsfällen geführt.
- Da Nitrit aus Hilfsstoffen offenbar ein Risikofaktor ist, rücken neben den Produkten mit problematischen API-Synthesewegen auch diejenigen in den Fokus, deren Wirkstoffe eine sekundäre Aminogruppe enthalten.
→ **Das Thema Nitrosamine wird uns noch monatelang beschäftigen.**
- Die Nitrosamine haben (u.a.) wegen ihres Vorkommens in geringen Konzentrationen das «analytische Radar unterflogen». Es fehlte aber auch eine gründliche theoretische Beurteilung der Synthesewege
→ Es braucht mehr kompetente Chemiker oder eine synthetische Chemie, die Synthesen spezifischer führen kann.

< Danke für Ihre Aufmerksamkeit >