



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

UW BRIEF VAN

Omzendbrief nr.519

UW REF.

ONZE REF. FAGG/29344

DATUM 28/04/2008

BIJLAGE(N)

Aan alle houders van een vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met werkzame bestanddelen onder de vorm van een mesilaat, (di)isethionaat, tosylaat of besilaat.

CONTACT Vanessa Binamé

TEL.

FAX

E-MAIL vanessa.biname@fagg.be

BETREFT **VERZOEK OM HET RISICO VAN MOGELIJKE VERONTREINIGING VAN GENEESMIDDELEN MET MESILAATESTERS EN VERWANTE BESTANDELEN TE BEOORDELEN.**

Geachte mevrouw,
Geachte heer

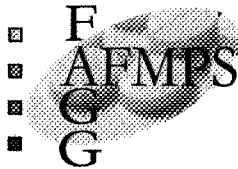
Preklinisch onderzoek van bepaalde mesilaatesters heeft aangetoond dat hun DNA alkylerende werking een mutageen, carcinogeen en teratogeen effect kan hebben. Deze resultaten werden gerapporteerd voor ethyl- en methylmesilaten en het is dan ook niet ondenkbaar dat gelijkaardige toxiciteit kan bestaan bij alkylesters van andere laagmoleculaire sulfonzuren, zoals tosylaat. Hoewel er geen gegevens voorhanden zijn die de toxiciteit van dergelijke esters bij de mens aantonen, bestaat het risico dat geneesmiddelen op basis van sulfonzuuresters kunnen vervuild zijn met genotoxische stoffen zoals hierboven beschreven.

Om die reden en naar aanleiding van het recente geval van mesilaateter verontreiniging van Viracept, vragen de bevoegde overheden alle betrokken vergunninghouders om een risicoanalyse uit te voeren over het optreden van dergelijke verontreiniging in hun preparaten. Daarnaast dienen ze de bevoegde overheden te waarschuwen indien een risico wordt opgespoord dat correctiemaatregelen vereist op het niveau van de vervaardiging van en de controle op het betrokken geneesmiddel. Ook de werkwijze met betrekking tot de reinigingsprocedures en het gebruik van oplosmiddelen enz. dient daarbij te worden geanalyseerd.

Hieronder vindt u informatie die u zal helpen bij de risicoanalyse

(1) In welke bereidingen kan verontreiniging door mesilaatesters (of alkylmesilaten) optreden?

Alkylmesilaten, zoals methaansulfonzuur methylester (MMS) en methaansulfonaonzuur ethyl ester (EMS), zijn esters van methaansulfonzuur met methanol, ethanol, of andere lagere alcoholen. Alkylmesilaten kunnen dus beschouwd worden als een potentiële onzuiverheid, in het bijzonder in actieve bestanddelen in de vorm van zouten van methaansulfonzuur of mesilaten of in actieve bestanddelen waarvoor methaansulfonzuur in de synthese wordt gebruikt.



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

(2) Kunnen er andere potentieel gevaarlijke verontreinigingen door sulfonzuuresters optreden bij geneesmiddelen?

Er werden soortgelijke verontreinigingen door alkyl- of arylsulfonesters gevonden in actieve bestanddelen in de vorm van (di)isethionaat, besilaat (esters van benzeensulfonzuur) en tosylaat (toluene-p-sulfonzuur esters). Er dient te worden nagegaan of er een risico bestaat dat dergelijke verontreiniging voorkomt.

(3) Is er een drempelwaarde voor deze verontreinigingen, waaronder het risico verwaarloosbaar is? Welke grenswaarden dienen te worden gehanteerd?

Bij gebrek aan andere toxicologische gegevens dient voor de bepaling van de grenswaarden de TTC (threshold of toxicological concern) voor genotoxische verontreiniging te worden gehanteerd (cf. EMEA guidelines 'Limits for Genotoxic Impurities' EMEA/CHMP/QWP/251334/2006).

(Berekening van de toe te passen grenswaarden: 1.5 microgram gedeeld door de maximale dagelijkse dosis in gram geeft de grenswaarde in ppm toepasbaar op het actief bestanddeel).

(4) Welke wettelijke basis bestaat er voor de beperking van alkylmesilaten in farmaceutische actieve stoffen?

In alle monografieën voor actieve bestanddelen in de vorm van mesilaten en diisetionaten, eist de Europese Farmacopee de toepassing van de volgende veiligheidsmaatregelen in het kader van het fabricageproces:

“De productiemethode moet worden geëvalueerd om de mogelijke vorming van alkylmesilaten (respectievelijk alkyl-diisetionaten) te bepalen. De vorming daarvan is zeer waarschijnlijk wanneer het reactiemedium lager alcohol bevat. Waar nodig wordt de productiemethode gevalideerd om aan te tonen dat alkylmesilaten (respectievelijk alkyl-diisetionaten) niet detecteerbaar zijn in het eindproduct.”

(5) Hoe deze vereisten in de praktijk omzetten?

De productie en opslag van de betrokken actieve bestanddelen en bereidingen dient te worden onderworpen aan een risicoanalyse, waarbij rekening wordt gehouden met de volgende punten (niet-beperkende lijst).

- Gaat de productie van het actieve ingrediënt gepaard met het gebruik van lagere alifatische alcoholen zoals methanol, ethanol, n-propanol, of isopropanol, in aanwezigheid van methaansulfonzuur (of isetionzuur, benzolsulfonzuur, paratoluolsulfonzuur) of de overeenkomstige zuurchlorides? Zo ja, is de vorming van alkyl mesilaten of de analoge alkylbesilaten en alkyltosilaten verminderd en gevolgd door een doeltreffende zuiveringsprocedure?

Wordt bij de reinigingsprocedure van de uitrusting, in het bijzonder de uitrusting die in contact komt met sulfonzuurreagentia, lagere alifatische alcohol gebruikt?

- Zijn er geschikte specificaties en gevalideerde testmethodes voorhanden om de verontreiniging met alkyl- of arylsulfonzuurester in de actieve stoffen (TTC) op te sporen?



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

- Is de kwaliteit van de startmaterialen methaansulfonzuur (benzolsulfonzuur, paratoluolsulfonzuur, isetionzuur) gecontroleerd op verontreiniging met alkyl- of arylsulfonzuur esters (vb. EMS en MMS in methaansulfonzuur) en de overeenkomstige zuurchlorides? Bestaan hiervoor geschikte specificaties en gevalideerde testmethodes?
- Zijn er garanties dat wanneer sulfonzuren verontreinigd met esters van sulfonzuur of gerelateerde verbindingen als grondstof voor de productie van het actieve bestanddeel worden gebruikt, de TTC voor de potentiële genotoxische verontreiniging in het werkzaam bestanddeel niet overschreden wordt? Er dient rekening te worden gehouden met het cumulatieve risico verbonden aan de aanwezigheid van verschillende onzuiverheden door alkyl- of arylgesubstitueerd sulfonzuur ester.
- Indien een sulfonzuurderivaat wordt gebruikt in een van de laatste stappen van de synthese tijdens de productie van het werkzame bestanddeel, dient dit te worden opgenomen in de risicoanalyse.
- Wordt de kwaliteit van hergebruikte oplosmiddelen gecontroleerd voor de verrijking en overdracht van verontreiniging door sulfonzuurester (vb. EMS in ethanol, MMS in methanol, IMS in isopropanol)?
- Kan de vorming van alkyl- of arylsulfonzuuresters uitgesloten worden tijdens de opslag van een werkzaam bestanddeel in de vorm van mesilaat, (di)isethionaat, tosylaat of besilaat, of in het preparaat op basis daarvan?
- Kan de vorming van alkyl- of arylsulfonzuuresters worden uitgesloten tijdens de bewerking van het werkzame bestanddeel onder de vorm van mesilaat, disethionaat, tosylaat of besilaat om een eindproduct te maken, bijvoorbeeld bij gebruik van alcohol voor granulatie? Is er een voldoende gevoelige methode voorhanden om dergelijke verontreiniging op te sporen in de farmaceutische toedieningsvorm (TTC)?

(6) In welke gevallen dienen de resultaten van de risicoanalyse uitgevoerd volgens (5) en de daaruit voortvloeiende onderzoeken aan de bevoegde overheden te worden gerapporteerd?

De vergunninghouder voor het in de handel brengen van het eindproduct is verantwoordelijk voor het uitvoeren van de risicoanalyse. De fabrikanten betrokken bij de galenische productie, en in het bijzonder de fabrikanten van het werkzame bestanddeel, dienen de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de nodige informatie te bezorgen om de risicoanalyse te kunnen uitvoeren. Indien een risico wordt opgespoord dat moet worden beperkt door aanpassingen aan het productieproces of de specificaties, dient elke wijziging aan de vergunning voor het in de handel brengen die een wijziging vereist van de vervaardigings- of controlemethode van het actieve bestanddeel en/of eindproduct, te worden voorgelegd aan de bevoegde overheid. Dit dient te gebeuren volgens de relevante beoordelingsprocedure, met een verantwoord tijdschema voor de indiening van de nodige wijziging(en).



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en
Gezondheidsproducten

De risicoanalyse moet ter beschikking worden gesteld van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen op verzoek van om het even welke bevoegde overheid.

Hoogachtend,

De Administrateur-generaal

Xavier De Cuyper

De afdeling Registratie

Dr. A. Lhoir

