

VOTRE LETTRE DU

VOS RÉF.

NOS RÉF. AFMPS/29344

DATE 28/04/2008

ANNEXE(S)

CONTACT Vanessa Binamé

TÉL.

FAX

E-MAIL [vanessa.biname@afmps.be](mailto:vanessa.biname@afmps.be)

Circulaire n°519

A tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché pour les médicaments contenant des principes actifs sous forme de mésilate, (di-)iséthionate, tosilate ou bésilate.

OBJET **DEMANDE D'ÉVALUATION DU RISQUE DE PRÉSENCE DE CONTAMINATION DE TYPE ESTERS DE MÉSILATE ET DE COMPOSÉS ASSOCIÉS DANS LES PRÉPARATIONS PHARMACEUTIQUES.**

Madame, Monsieur,

Des études précliniques sur certains esters de mésilate ont révélé que l'alkylation de l'ADN qu'ils entraînent peut induire des effets mutagènes, carcinogènes et tératogènes. Ceci a été notifié pour le mésilate de méthyle et d'éthyle et l'on peut raisonnablement imaginer que des effets toxiques similaires peuvent exister dans des esters d'alkyle ou d'autres acides sulfoniques de faible poids moléculaire, par ex. les tosيلات. Bien qu'il n'y ait pas de données démontrant l'effet toxique de tels esters chez l'être humain, il existe cependant un risque éventuel que des substances génotoxiques telles que décrites ci-dessus puissent être présentes comme impuretés dans des médicaments contenant des principes actifs sous forme d'esters d'acide sulfonique.

Pour cette raison et suite au récent cas de contamination du Viracept à l'ester de mésilate, les Autorités compétentes demandent à tous les titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés d'entreprendre une analyse des risques de présence de ces impuretés dans leurs préparations et d'informer les Autorités compétentes si un risque, qui nécessite des mesures correctives dans la fabrication et le contrôle du médicament, était détecté. Cette analyse des risques doit également inclure la procédure en matière de procédures de nettoyage et de solvants utilisés, etc.

Ci-dessous, vous trouverez quelques informations pour vous aider dans votre analyse des risques.

**(1) Quelles préparations peuvent contenir des esters de mésilate (ou mésilates d'alkyle) comme impuretés ?**

Les mésilates d'alkyle, tels que l'ester méthylique de l'acide méthanesulfonique (MMS) et l'ester éthylique de l'acide méthanesulfonique (EMS), sont des esters de l'acide méthanesulfonique liés à du méthanol, à de l'éthanol ou à d'autres alcools inférieurs. Les mésilates d'alkyles peuvent par conséquent se trouver en tant qu'impuretés potentielles, en particulier dans des principes actifs qui se présentent sous forme de sels d'acide méthanesulfonique ou de mésilate ou dans les principes actifs dont la synthèse se fait à l'aide d'acide méthanesulfonique.

**(2) Existe-t-il d'autres impuretés de type ester d'acide sulfonique potentiellement dangereuses qui peuvent se retrouver dans les médicaments ?**

Les contaminations à l'ester d'alkyle ou d'aryle sulfonique semblables peuvent se produire dans des principes actifs présents sous forme de (di-)iséthionate, bésilate (esters d'acide benzenesulfonique) et de tosilate (esters d'acide toluene-p-sulfonique). C'est pourquoi le risque qu'elles se produisent doit être clarifié.

**(3) Existe-t-il une valeur-seuil pour ces impuretés en dessous de laquelle le risque peut être considéré comme négligeable ? Quelles limites doivent être appliquées ?**

Pour fixer des limites, en absence d'autres données toxicologiques, on doit appliquer le TTC (threshold of toxicological concern) pour les impuretés génotoxiques (cf. directive de l'EMA 'Limits for Genotoxic Impurities' EMEA/CHMP/QWP/251334/2006).

(Calcul de la limite à appliquer : 1,5 microgramme divisé par la dose journalière maximale en g donne la limite en ppm pour le principe actif).

**(4) Quelle base légale est applicable pour la limitation des mésilates d'alkyle dans les principes actifs pharmaceutiques ?**

Dans la Pharmacopée européenne, toutes les monographies de principes actifs se présentant sous forme de mésilates et di-iséthionates exigent les mesures de précaution suivantes dans le cadre de la production :

*«La méthode de production doit être évaluée de façon à déterminer le potentiel de formation de mésilates d'alkyle (et de di-iséthionates d'alkyle). La formation de tels composés est particulièrement probable lorsque le milieu de réaction contient des alcools inférieurs. Si nécessaire, la méthode de production est validée pour démontrer que les mésilates d'alkyle (et les di-iséthionates d'alkyle) ne sont pas détectables dans le produit final. »*

**(5) Comment ces exigences peuvent-elles être satisfaites dans la pratique ?**

La fabrication et le stockage des principes actifs et préparations concernés doivent faire l'objet d'une analyse des risques portant sur les points suivants (liste non exhaustive).

- Au cours de la fabrication du principe actif, des alcools aliphatiques inférieurs tels que le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol sont-ils utilisés en présence d'acide méthanesulfonique (ou d'acide iséthionique, d'acide benzenesulfonique, d'acide paratoluolsulfonique) ou des chlorures d'acide correspondants ? Dans l'affirmative, la formation de mésilates d'alkyle ou des bésilates et tosilates d'alkyle analogues est-elle minimisée et un processus efficace de purification est-il prévu en aval ?

Les procédures de nettoyage pour les équipements, en particulier ceux qui entrent en contact avec des réactifs d'acide sulfonique impliquent-elles l'utilisation d'alcools aliphatiques inférieurs ?

- Des spécifications appropriées et des méthodes d'analyse validées ont-elles été développées pour détecter des impuretés de type ester d'acide arylsulfonique ou ester d'acide alkylsulfonique dans le principe actif (au TTC) ?

- La qualité des matières premières que sont l'acide méthanesulfonique (acide benzolsulfonique, acide paratoluolsulfonique, acide iséthionique) est-elle contrôlée du point de vue des impuretés de type ester d'acide alkylsulfonique ou ester d'acide arylsulfonique (p. ex. méthanesulfonate d'éthyle et méthanesulfonate de méthyle dans l'acide méthanesulfonique)? Même question pour les chlorures correspondants. Des spécifications appropriées et des méthodes d'analyse validées ont-elles été définies pour ce faire ?
- Est-il garanti que l'utilisation en tant que matières premières d'acides sulfoniques contaminés par des esters d'acide sulfonique ou des composés apparentés lors de la fabrication du principe actif n'entraîne pas de dépassement du TTC pour les impuretés potentiellement génotoxiques contenues dans principe actif ? Le risqué cumulatif lié à la présence de plusieurs impuretés de type ester d'acide sulfonique alkylsubstitué ou arylsubstitué doit être pris en compte.
- Si un dérivé d'acide sulfonique est utilisé lors d'une des dernières étapes de la synthèse au cours de la fabrication du principe actif, il doit être inclus dans l'analyse des risques.
- La qualité des solvants recyclés est-elle contrôlée pour l'enrichissement et le transfert des impuretés de type ester d'acide sulfonique (p. ex. méthanesulfonate d'éthyle dans l'éthanol, méthanesulfonate de méthyle dans le méthanol, méthanesulfonate d'isopropyle dans l'isopropanol)?
- La formation d'esters d'acide alkylsulfonique ou arylsulfonique peut-elle être exclue pendant le stockage d'un principe actif se présentant sous la forme de mésilate, de bésilate, de tosilate ou d'iséthionate/di-iséthionate, ou dans la préparation correspondante ?
- La formation d'esters d'acide alkylsulfonique ou arylsulfonique peut-elle être exclue pendant le traitement de principes actifs de mésilate, de diiséthionate, de bésilate ou de tosilate pour faire le produit fini, par ex. lors de l'utilisation d'alcool pour la granulation ? Une méthode suffisamment sensible de mise en évidence de ces impuretés dans la forme de dosage pharmaceutique est-elle disponible (au TTC) ?

**(6) Dans quels cas les résultats de l'analyse des risques effectuée selon (5) et les investigations s'y rapportant doivent-ils être remis aux Autorités compétentes ?**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du produit fini assume la responsabilité de la réalisation d'une analyse des risques. Les informations nécessaires à l'évaluation des risques doivent être mises à la disposition du titulaire de l'AMM par les fabricants intervenants dans la production galénique et en particulier par les fabricants du principe actif.

S'il y a un tel risque, qui doit être contrôlé en apportant des changements à la fabrication ou à l'aide de spécifications, toute modification à l'autorisation de mise sur le marché qui requiert un amendement à la méthode de fabrication ou un contrôle du principe actif et/ou du produit fini doit être soumise aux Autorités Compétentes en utilisant la procédure appropriée d'évaluation, avec un calendrier justifié pour la soumission des modifications(s) nécessaires.



Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

L'analyse des risques doit être mise à disposition par le titulaire d'autorisation de mise sur le marché sur demande de toute Autorité compétente.

Veillez recevoir, Madame, Monsieur, nos salutations les meilleures.

L'administrateur général

Xavier De Cuyper

Le département Enregistrement

Dr A. Lhoir