

Nitrosamine: communication to patients

Sections Pharmaceutical Toxicology and Genetic Toxicology

ROYAL DUTCH PHARMACISTS
ASSOCIATION

Feyzullah I. Mermi, Pharmacist
KNMP and Apotheek Eshof, The Hague
24 april 2024

Index

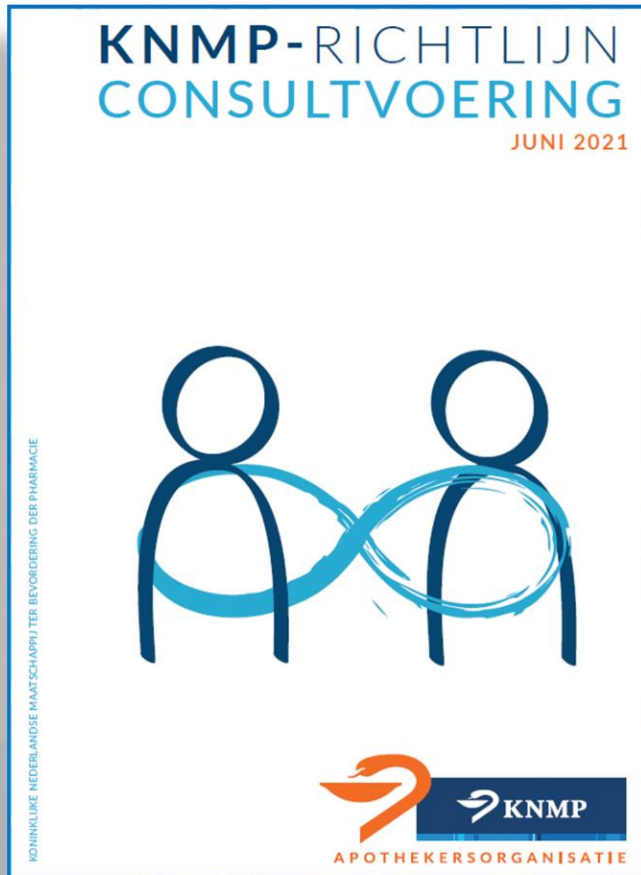
- Role pharmacist
- Build and maintain trust by patients:
 - Pharmacist provides good pharmaceutical care according to guidelines
 - Medication is of flawless quality
- Recent and comparable cases
- What happened?
- Lessons learned
- Role KNMP
- What can pharmacist do?

The role of the pharmacist

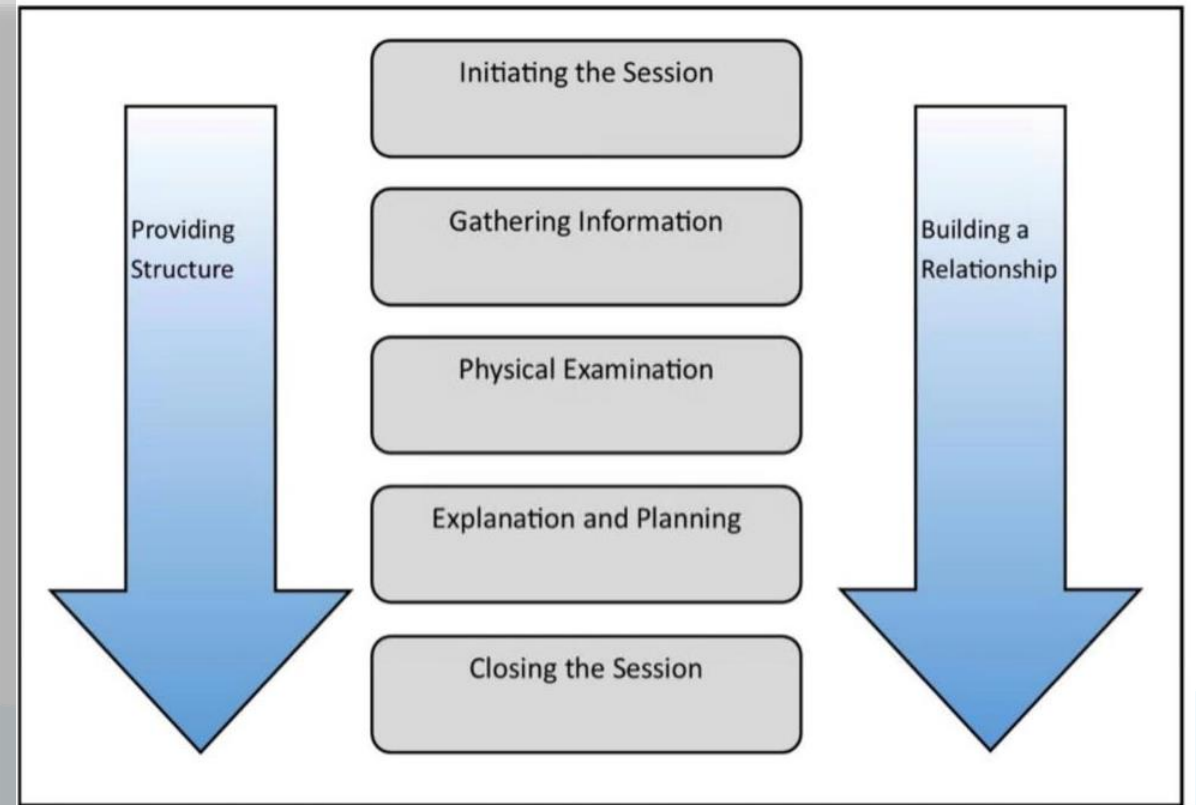
- Legally required to provide good care
- Professional guidelines describe good care
- Only a pharmacist is allowed to perform 'terhandstelling'/handing over of medicine
 - Medication screening
 - Product labelling
 - Patient information



KNMP guideline Consultation



Calgary-Cambridge model

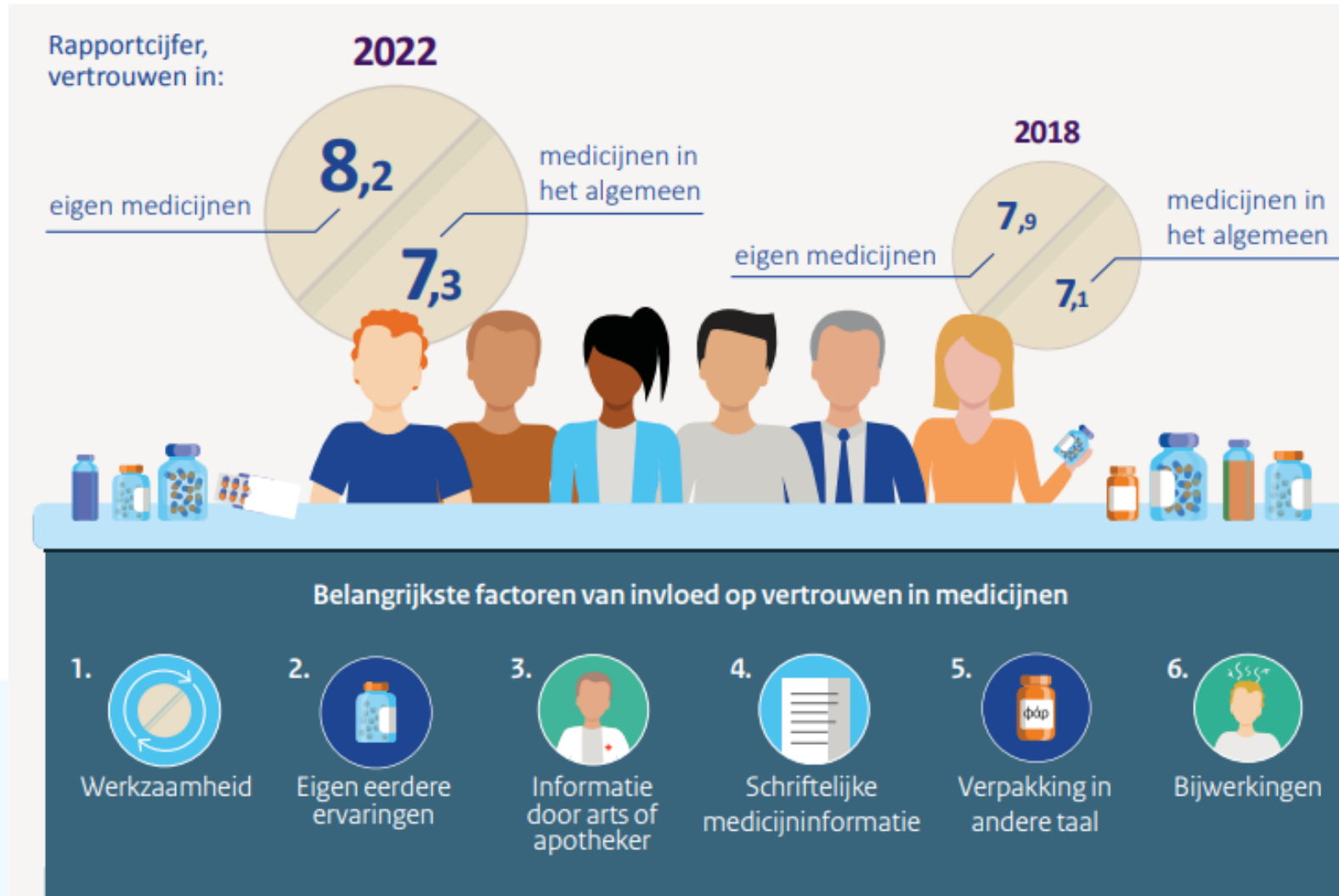


The importance of trust

- Pillars of trust:
 - Patient trusts pharmacists
 - Patient trusts medication
- When the trust is gone:
 - Non-adherence
 - Treatment not successful
- It is essential that quality of medication is flawless



Nivel report (2022): Trust in medication



Medication quality under discussion (1)

- Nistrosamine impurities in several medications
 - Worldwide
 - 2018-2021 Blood pressure medicines: **valsartan**
 - 2019 Antacid: **ranitidine**
 - 2020 Medicine to lower blood sugar levels: **metformin**



Press release: impact on patients

It is understandable that people who use these medicines have questions. They can contact their pharmacy or their doctor. People who use these medicines can obtain another medicine from their pharmacy. Possibly, they will have to visit their doctor first. Patients should not stop taking their medication without consulting their doctor.

The chance that patients will get cancer as a result of the contamination is small, according to a recent European analysis. According to the RIVM, the chance is comparable to the extra risk of cancer for people who regularly eat roasted meat.

Good for the trust

- I know who to contact for questions
- I can get a replacement package

Not good for the trust

- Comparison with grilled meat
- Patient: "I don't want to eat charred meat!"

Lessons learned: Health inspectorate

- Learn to better inform patients about risks involved and focus more on patient perspective.
- How do you inform patients that the risk of developing cancer is very low, but nonetheless there?
 - Access to social media
 - Public communication
 - Pharmacy recall

THIS COMBINED CAN CAUSE CONFUSION!

Medication quality under discussion (2)

Most recent:

- 2023 Blood pressure medicines: **propranolol**
- 2024 Depression, Neuropathic pain: **nortriptyline**
(1 supplier, Will there be more to come?)

Sandoz B.V
Veluwezoom 22
1327 AH Almere



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

Datum 25 September 2023
Betreft Recall Propranolol HCl Sandoz 10mg, 40mg, 80 mg, tabl. (charges zie hieronder)

Geachte heer/mevrouw,

Sandoz B.V. heeft in overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd besloten om de hieronder genoemde producten met onmiddellijke ingang uit de markt terug te roepen. Sandoz B.V. zal de producten via de FMD database/NMVO per 26 September 2023 voor de markt blokkeren.

Samenvatting

- De oorzaak van deze recall is, dat de genoemde propranolol charges nitrosamines bevatten die hoger zijn dan de recent gepubliceerde EMA limiet.
- Uit voorzorg hebben de autoriteiten besloten dat deze charges op apothekerniveau teruggeroepen dienen te worden.
- U wordt verzocht onderstaande charges van het product niet meer te distribueren en deze te retourneren aan de betreffende leverancier. Instructies worden hieronder verstrekt.

Naam product	Propranolol HCl Sandoz 10mg, 40mg resp. 80mg tabletten
Registratienummer	RVG 12636 resp. RVG 12637 en RVG 12638
Parallelproduct reg.nr.	n.v.t.
Artikelnummer	44004234 resp. 44004235 en 44004236
ZI-nummer	13243470 resp. 13243500 en 13243535
Charge(s)	10mg: M2000650 (exp. 01-2025) / M2009096 (exp. 05-2025) / M2105965 (exp 06-2026) 40mg: M2017460 (exp. 11-2025) 80mg: M2102208 (exp. 01-2026) / M2102209 (exp. 01-2026) / M2102189 (exp. 01-2026)
Recallniveau	Apotheekniveau
Aanleiding voor de recall	Zie hierboven onder samenvatting
Tekort eigen product verwacht	Nee; muv 1 batch 80 mg betreft oudere batches die reeds zijn uitverkocht. Momenteel leveren wij van de 10 mg en 40 mg charges uit die voldoen aan de gepubliceerde EMA limiet.

Wij verzoeken u de volgende maatregelen te nemen:

- Uw voorraad te controleren en de verpakkingen met de bovengenoemde chargenummers te blokkeren in het systeem.
- De genoemde chargenummers binnen 30 dagen te retourneren aan uw groothandel via de bij u bekende retourregeling.

Voor vragen over deze terughaalactie kunt u contact opnemen met:
Sandoz B.V., telefoon: 036-5241600

Wij bieden u onze oprechte excuses aan voor het ontstane ongemak en danken u voor uw medewerking.

Met vriendelijke groet,
SANDOZ B.V.

Zota Eliona

Digitally signed by Zota Eliona
DN: cn=Zota Eliona, o=Sandoz B.V., ou=Zota Eliona
Reason: I am approving this document
Date: 2023.09.22 11:40:10 +0100

Eleni-Eliona Zota
QA Head



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

Datum 08 April 2024
Onze referentie RC-NL-2024-001 Nortriptyline
Betreft Recall Nortriptyline Glenmark

Geachte heer/mevrouw,

Glenmark Pharmaceuticals B.V. heeft, namens de registratiehouder Glenmark Pharmaceuticals Arzneimittel GmbH, in overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd besloten om de hieronder genoemde producten met onmiddellijke ingang uit de markt terug te roepen.

Naam product:	Registratie nummer:	ZI-nummer:	Charges/ Batches/ Lotnummers:	EXP:
Nortriptyline Glenmark 10mg filmomhulde tabletten	RVG 120984	16725891	17221981A	30/09/2024
			17222021A	30/09/2024
			17231444A	30/06/2025
			17230723A	31/03/2025
			17221616A	31/07/2024
			17231257A	31/05/2025
			17221441A	30/06/2024
Nortriptyline Glenmark 25mg filmomhulde tabletten	RVG 120985	16725905	17230721A	30/03/2025
			17231453B	30/06/2025
			17222322B	31/10/2024
			17231500C	30/06/2025
			17230506B	28/02/2025
			17221297B	30/06/2024
			17231187C	31/05/2025
Nortriptyline Glenmark 50mg filmomhulde tabletten	RVG 120986	16725913	17231217A	31/05/2025
			17231188A	31/05/2025
			17222436A	30/11/2024
			17231189A	31/05/2025
			17221318A	30/06/2024
			17231874A	31/08/2025
			17221215A	31/05/2024
			17231875A	31/08/2025
			17222437A	30/11/2024
			Parallelproduct reg.nr.	N.v.t.
Recallniveau	Apotheekniveau			
Aanleiding voor de recall	In bovengenoemde batches zijn nitrosaminen onzuiverheden (N-nitroso-nortriptyline) gevonden. De momenteel geldende limiet voor de onzuiverheid N-nitroso-nortriptyline bij deze batches wordt overschreden bij inname van de maximale dagelijkse dosis. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die nortriptyline bevatten, worden geadviseerd niet te stoppen met het gebruik ervan zonder hun arts te raadplegen. Het gezondheidsrisico van het zelfstandig staken van de behandeling overtreft het mogelijke risico van de gemelde besmetting.			
Tekort eigen product verwacht	ja			



Belangrijke, niet-commerciële risico-
informatie over een farmaceutisch product

Datum 08 April 2024
Onze referentie RC-NL-2024-001 Nortriptyline
Betreft Recall Nortriptyline Glenmark

Geachte heer/mevrouw,

Glenmark Pharmaceuticals B.V. heeft, namens de registratiehouder Glenmark Pharmaceuticals Arzneimittel GmbH, in overleg met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd besloten om de hieronder genoemde producten met onmiddellijke ingang uit de markt terug te roepen.

Naam product:	Registratie nummer:	ZI-nummer:	Charges/ Batches/ Lotnummers:	EXP:
Nortriptyline Glenmark 10mg filmomhulde tabletten	RVG 120984	16725891	17221981A 17222021A 17231444A 17230723A 17221616A 17231257A 17221441A 17230721A 17231453B	30/09/2024 30/09/2024 30/06/2025 31/03/2025 31/07/2024 31/05/2025 30/06/2024 30/03/2025 30/06/2025
Nortriptyline Glenmark 25mg filmomhulde tabletten	RVG 120985	16725905	17222322B 17231500C 17230506B 17221297B 17231187C	31/10/2024 30/06/2025 28/02/2025 30/06/2024 31/05/2025
Nortriptyline Glenmark 50mg filmomhulde tabletten	RVG 120986	16725913	17231217A 17231188A 17222436A 17231189A 17221318A 17231874A 17221215A 17231875A 17222437A	31/05/2025 31/05/2025 30/11/2024 31/05/2025 30/06/2024 31/08/2025 31/05/2024 31/08/2025 30/11/2024
Parallelproduct reg.nr.	N.v.t.			
Recallniveau	Apotheekniveau			
Aanleiding voor de recall	In bovengenoemde batches zijn nitrosaminen onzuiverheden (N-nitroso-nortriptyline) gevonden. De momenteel geldende limiet voor de onzuiverheid N-nitroso-nortriptyline bij deze batches wordt overschreden bij inname van de maximale dagelijkse dosis. Patiënten die geneesmiddelen gebruiken die nortriptyline bevatten, worden geadviseerd niet te stoppen met het gebruik ervan zonder hun arts te raadplegen. Het gezondheidsrisico van het zelfstandig staken van de behandeling overtreft het mogelijke risico van de gemelde besmetting.			
Tekort eigen product verwacht	Ja			

Patients taking medicines containing nortriptyline are advised not to stop taking them without consulting their doctor. The health risk of independently discontinuing treatment exceeds the possible risk of the reported contamination.

Patients in practice

- Peaceful and angry/difficult patients
 - What is the health risk for me?
 - **Discontinuing all medicines!**
 - Aggression



Infographic: Impurities in medicines

Onzuiverheden in medicijnen

Een medicijn bestaat uit werkzame stof(fen) en hulpstoffen (bijvoorbeeld voor de houdbaarheid). Medicijnen maken is een ingewikkeld chemisch proces, waarbij ook andere stoffen in het medicijn terecht komen. Deze onzuiverheden zijn niet te voorkomen. Daarom zijn er strenge regels voor de hoeveelheid onzuiverheid die in een medicijn mag zitten. De fabrikant is verantwoordelijk. De overheid controleert of er actie nodig is.

Wanneer mag een medicijn op de markt komen?

Voordat een medicijn op de Nederlandse markt komt beoordeelt medicijnautoriteit CBG het op:



Balans tussen veiligheid en werkzaamheid



Kwaliteit van stoffen en productieproces

Een kwalitatief goed medicijn:



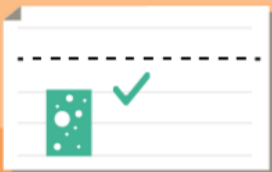
Bestaat altijd uit dezelfde werkzame stof en hulpstoffen



Wordt altijd op dezelfde manier gemaakt



Heeft niet meer onzuiverheden dan mag, volgens **strenge grenzen**



Ligt de hoeveelheid onzuiverheden **onder** de grens?

- Risico is afwezig of verwaarloosbaar
- Medicijn is veilig te gebruiken, volgens de bijsluiter of het advies van je zorgverlener.



Ligt de hoeveelheid onzuiverheden **boven** de grens?

- Risico is (mogelijk) te groot
- CBG en IGJ kunnen actie ondernemen (bijv. geen vergunning afgeven, medicijn terugroepen)

Wat zit er in een medicijn?



Werkzame stof(fen)



Hulpstoffen



Onzuiverheden



Welke controles op een medicijn zijn er?



Toestemming voor productie

Fabrikanten moeten toestemming krijgen voordat zij medicijnen mogen maken. Inspecties, waaronder de IGJ, controleren regelmatig of de fabrikant zich aan de internationale regels houdt.



Testen tijdens maken medicijn

Fabrikanten moeten elke partij medicijnen testen. Voldoet een partij niet aan de eisen, dan mag deze de markt niet op. Blijkt er later toch iets mis? Dan moet de fabrikant dit melden aan de inspectie.



Steekproeven door autoriteiten

Europese inspecties en onderzoeksinstituten voeren controles uit. Hierbij testen zij partijen medicijnen om te kijken welke stoffen hierin zitten.



Extra inspecties bij verdenkingen

Zijn er vaak problemen met een fabrikant? De inspectie kan besluiten om extra controles te doen of zelfs de vergunning van de fabrikant in te trekken.

Een medicijn zonder onzuiverheid bestaat niet, maar we doen er alles aan om de hoeveelheden zo klein mogelijk te houden. En is het risico (mogelijk) te groot? Dan grijpen we in. Daarom kun je jouw medicijn veilig gebruiken.

C B G
M E B

COLLEGE TER
BEOORDELING VAN
GENEESMIDDELEN



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Other medicines

- “Leidraad verantwoord wisselen medicijnen”= Guideline for substituting medicines responsibly
 - Red category: Medicines with a narrow therapeutic index, where substitution may lead to undesirable effects or therapy failure!

Geneesmiddelgroepen	Stoffen
Antiarritmica klasse 1	flecaïnide
Vitamine K-antagonisten	acenocoumarol
Immunosuppressiva ter voorkoming van 'graft versus host'-reacties en afstotingsreacties.	azathioprine ciclosporine everolimus sirolimus tacrolimus
Klassieke anti-epileptica toegepast bij epilepsie.	carbamazepine fenobarbital oxcarbazepine primidon valproïnezuur
Lithiumzouten	lithiumcarbonaat
Overige cardiotonica	digoxine
Thyreomimetica	levothyroxine
• Uitgezonderd zijn grondstoffen, preparaten die als heldere oplossing worden toegediend, producten met een gereguleerd afgiftesysteem en lokaal werkende preparaten.	

Cooperation

- **Stakeholder cooperation required**

- Government: what will they do?
- Manufacturers: what will they do?
- Prescribers: agreement about substitution and coordinated guidance

Role of KNMP

- Inform pharmacists
- Provide patients with information:
 - Flyers?
 - Information on [Apotheek.nl](https://www.apotheek.nl)

Purpose

Joint and uniform communication by:

- Health and Youth Care inspectorate
- Medicines Evaluation Board
- Manufacturers
- KNMP
- Prescribers



Role of pharmacists

- **TOGETHER WITH YOUR PHARMACIST!**
 - Listening, talking, building and maintaining trust by patients

**VEILIG MEDICIJNEN
COMBINEREN
SAMEN
MET JE
APOTHEKER**



Samen met je apotheker maak je de beste keuzes voor jouw zorg. Bijvoorbeeld als het om het combineren van medicijnen gaat. Want je apotheker weet als medicatiespecialist welke medicijnen je kan combineren. En welke niet. Zo brengt je apotheker elke dag de beste zorg dichtbij.

Weet 't zeker, vraag 't je apotheker.

**MINDER
BIJWERKINGEN
SAMEN
MET JE
APOTHEKER**



Samen met je apotheker maak je de beste keuzes voor jouw zorg. Bijvoorbeeld als het om de bijwerkingen van je medicijnen gaat. Want je apotheker weet als medische specialist wat bij jou het beste werkt. Zo brengt je apotheker elke dag de beste zorg dichtbij.

Weet 't zeker, vraag 't je apotheker.

**STOPPEN MET
JE MEDICATIE
SAMEN
MET JE
APOTHEKER**



Samen met je apotheker maak je de beste keuzes voor jouw zorg. Bijvoorbeeld als je wilt stoppen met je medicatie. Je apotheker weet als medicatiespecialist of stoppen voor jou verstandig is. En hoe je afbouw. Zo brengt je apotheker elke dag de beste zorg dichtbij.

Weet 't zeker, vraag 't je apotheker.

Thank you for your attention!