



## Nitrosammine. Le attività regolatorie a livello nazionale

Maria Vitocolonna

01/10/2024

# Dichiarazione di trasparenza/interessi\*

Le opinioni espresse in questa presentazione sono personali e non impegnano in alcun modo l'AIFA

Interessi nell'industria farmaceutica	NO	Attualmente	Da 0 a 3 anni precedenti	oltre 3 anni precedenti
<i>INTERESSI DIRETTI:</i>				
1.1 Impiego per una società: Ruolo esecutivo in una società farmaceutica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.2 Impiego per una società: Ruolo guida nello sviluppo di un prodotto farmaceutico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> obbligatorio
1.3 Impiego per una società: altre attività	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
2. Consulenza per una società	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
3. Consulente strategico per una società	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
4. Interessi finanziari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
5. Titolarità di un brevetto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
<i>INTERESSI INDIRETTI:</i>				
6. Sperimentatore principale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
7. Sperimentatore	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
8. Sovvenzioni o altri fondi finanziari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo
9. Interessi Familiari	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> facoltativo

\* **Maria Vitocolonna**, secondo il Regolamento per la disciplina dei conflitti di interesse all'interno dell'Agenzia Italiana del Farmaco approvato dal CdA AIFA con Delibera n. 37 del 13 ottobre 2020.

N.B. <Per questo intervento non ricevo alcun compenso> oppure  
< Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva>.

## Informazioni di background

Giugno  
2018

- Rilevata impurezza N-nitrosodimetilammina (NDMA) in lotti di valsartan prodotti da Zhejiang

Luglio  
2018

- Referral art. 31 per NDMA nel valsartan – IT Rapporteur
- Referral esteso ai sartani con anello tetrazolico e NDEA – IT – Co-rapp

Settembre  
2019

- Referral art. 31 NDMA ranitidina – IT Co-Rapp
- Procedura Art 5(3) avviata da EMA - CHMP scientific opinion for guidance on nitrosamines
- Interim outcome of Article 5(3) – Call for review – Q&A/Information on nitrosamines for MAH (obsolete)

Final outcome of Article 5(3) – CHMP opinion

- «Call for review» estesa ai biologici

Giugno 2020

- Pubblicare le Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products EMA/409815/2020 (Rev.21)

Agosto  
2020

- Rilevate impurezze nitrosamminiche per medicinali a base di metformina (NDMA) e rifampicina (1-methyl-4-nitrosopiperazine -MeNP)

Nov e Dic  
2020

- Introduzione interim limit 178 ng/die applicabile per 12 mesi – **non più applicabile**

2022

Luglio  
2023

- Adottato l'approccio di categorizzazione di potenza carcinogenica CPCA e definiti AI per numerose impurezze

## Step 1 Risk Evaluation: i comunicati



**Agenzia Italiana del Farmaco**

Home > Qualità e Ispezioni > Difetti di qualità > Revisione nitrosammine: disponibili per i titolari AIC i modelli da utilizzare nelle diverse fasi della procedura

### Revisione nitrosammine: disponibili per i titolari AIC i modelli da utilizzare nelle diverse fasi della procedura

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate (CMDh) hanno reso disponibili sui propri siti (CMDh, EMA) le informazioni e i modelli (template) per i titolari di AIC che sono tenuti a revisionare tutti i loro farmaci di sintesi chimica per la possibile presenza di nitrosammine (Revisione secondo l'art. 5(3) del Regolamento 726/2004).

Per ciascuna fase di valutazione sono stati pubblicati i modelli (e le relative tabelle in formato Excel) che i titolari di AIC devono utilizzare per l'invio dei riscontri alle autorità competenti.

Per i medicinali autorizzati con procedura nazionale (INAP), di mutuo riconoscimento (MRP) o decentrata (DCP), i titolari di AIC devono fare riferimento alle informazioni sulle nitrosammine per i titolari AIC pubblicate sul sito del CMDh e alla linea guida "CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines" che deve essere seguita per ogni singolo step di valutazione.

I modelli (e i file Excel) da inviare all'AIFA devono essere trasmessi all'indirizzo di posta elettronica [nitrosamine@aifa.gov.it](mailto:nitrosamine@aifa.gov.it), identificando nel titolo step della valutazione, come riportato nella suddetta linea guida del CMDh.



**Agenzia Italiana del Farmaco**

Home > Accesso al Farmaco > Step 1 della call for review sulla nitrosammine: valutazione del rischio

### Step 1 della call for review sulla nitrosammine: valutazione del rischio

Il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha richiesto che tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali contenenti sostanze attive di sintesi chimica e anche di derivazione biologica, procedano con una revisione dei loro medicinali per la possibile contaminazione da nitrosammine. Questo processo è denominato "call for reviews" ed è un esercizio in corso iniziato nel settembre 2019.

I documenti utili per i titolari sono disponibili sul sito web degli Heads of Medicines Agencies al collegamento disponibile nel box "Link correlati". Tali documenti riportano gli aspetti procedurali da seguire per i prodotti non autorizzati per via centralizzata, e le scadenze da rispettare. Le scadenze per il completamento delle varie fasi differiscono tra medicinali chimici e biologici.

In particolare, per lo step 1 della call for review, la scadenza è fissata come segue:

- 31 marzo 2021 per i medicinali chimici
- 1 luglio 2021 per i medicinali biologici

I titolari di AIC sono quindi:

- le informazioni nel modulo pdf per chimici
- i moduli pdf debiti
- l'oggetto della mail



**Agenzia Italiana del Farmaco**

Home > Accesso al Farmaco > Step 1 della call for review sulla nitrosammine: valutazione del rischio (aggiornamento)

### Step 1 della call for review sulla nitrosammine: valutazione del rischio (aggiornamento)

In seguito alle richieste delle Associazioni di categoria e tenuto conto di quanto rappresentato, in particolare del fatto che alcuni titolari hanno già sottoposto le informazioni richieste dallo Step 1 secondo modalità diverse rispetto a quelle stabilite dall'AIFA e comunicate il 26 febbraio u.s., al fine di contemperare le diverse esigenze, sono state adottate le decisioni di cui al presente comunicato che aggiorna quello del 26 febbraio.

Si forniscono pertanto i seguenti aggiornamenti sulle modalità di invio dei dati per la call for review Step 1.

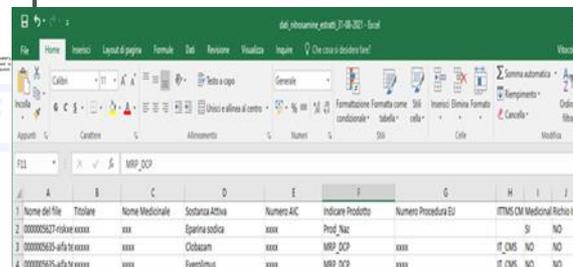



**Agenzia Italiana del Farmaco**

Home > Accesso al Farmaco > Autorizzazione dei farmaci > Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici riguardo alle nitrosammine

### Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali biologici riguardo alle nitrosammine

In riferimento al comunicato di questa Agenzia del 29/10/2019 inerente alle modalità operative per l'invio della documentazione relativa alla revisione nitrosammine, rivolto a tutti i titolari di autorizzazioni di immissione in commercio (AIC) di medicinali autorizzati con procedura nazionale (INAP), di mutuo riconoscimento (MRP) o decentrata (DCP) e alle nuove **Question and Answer** di agosto 2020 che introducono la necessità di sottoporre ad analisi e valutazione del rischio di contaminazione anche i medicinali contenenti principi attivi di origine biologica, si comunica ai soli titolari di AIC di medicinali biologici che ai fini delle disposizioni previste per l'invio dei modelli (e dei file excel) da trasmettere all'AIFA all'indirizzo di posta elettronica [nitrosamine@aifa.gov.it](mailto:nitrosamine@aifa.gov.it), di riportare nell'oggetto della e-mail esplicita indicazione "MEDICINALI BIOLOGICI", oltre al riferimento al singolo step della valutazione, come riportato nella linea guida del CMDh.



	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	Nome del file	Totale	Nome Medicinale	Sostanza Attiva	Numero AIC	Indicatore Prodotto	Numero Procedura EU	ITMS	CM	Medicinali Reclamo Ind T
2	000005627-e-16-xxxx	xxxx	Epinefrina sodica	xxxx	Prod_Naz			SI		NO
3	000005625-a-16-xxxx	xxxx	Clobexam	xxxx	MRP_DCP		xxxx	IT_CMS	NO	NO
4	000005625-a-16-xxxx	xxxx	Eprelimum	xxxx	MRP_DCP		xxxx	IT_CMS	NO	NO

Tipologia di procedura/ruolo IT	Rischio (SI/NO)	Deadline per trasmissione modulo pdf
DC/MR (IT-RMS, IT-CMS), N	NO	31/05/2021
DC/MR (IT-CMS)	SI	31/05/2021
DC/MR (IT-RMS), N	SI	31/03/2021

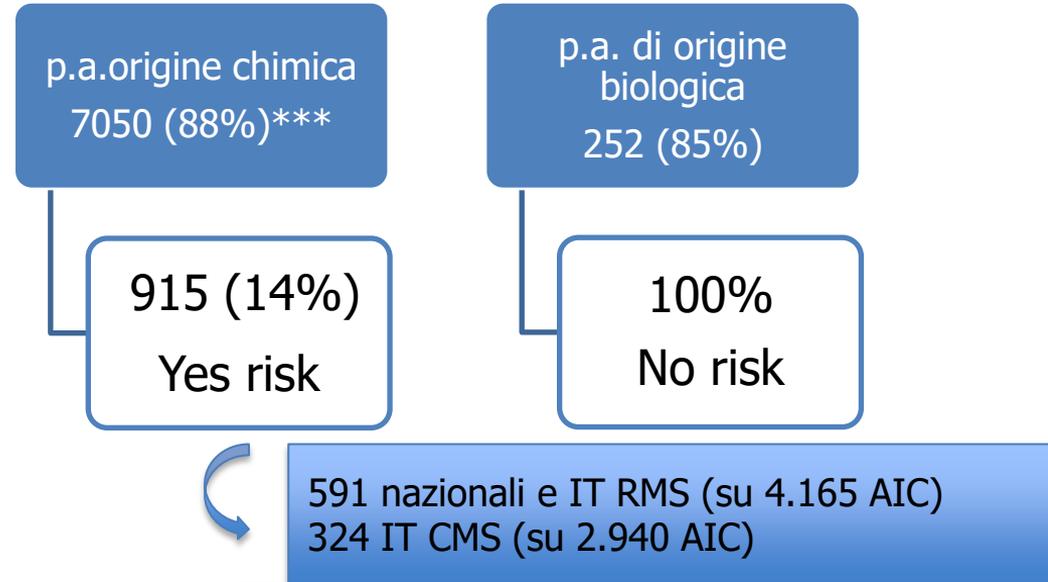
## Step 1 Risk Evaluation: notifiche ricevute (al 31 agosto)

In Italia il processo di revisione interessava circa **8000 AIC** relative a medicinali autorizzati con procedura nazionale, MRP e DCP, inclusi i medicinali biologici, esclusi i medicinali con principi attivi di origine vegetale già autorizzati\*, i medicinali omeopatici\*\*, di importazione parallela e approvati per procedura centralizzata.

\*.Q.1.12. *CMDh practical guidance for MAH of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines*

\*\*Q1.5 *CMDh practical guidance for MAH of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines*

\*\*\*la percentuale mancante potrebbe riferirsi a medicinali autorizzati ma non più commercializzati oppure mai immessi in commercio o con AIC in corso di decadenza per sunset clause, oltre a mancato invio step 1



## Step 1 Risk Evaluation: considerazioni

Il rischio di formazione di nitrosammine, che risulta dalle notifiche dello step 1 della *call for review* pervenute entro agosto 2021, **era una sottostima** del rischio reale e un dato poco affidabile come emerso successivamente.

- Deadline previste i diversi step della Call for Review (Step 1, 2 and 3) non rispettate (alcuni step 1 continuano ad arrivare).
- Presentati direttamente gli step 2 in caso di rettifiche dell'esito dello step 1:
  - per correggere uno step 1 già inviato da "risk identified" a "no risk identified" (Q.3 EMA/409815/2020 Rev.21 ) si invia il template per lo step 2
  - i MAH che non abbiano preso in considerazione i nuovi fattori di rischio (es. NDSRI) devono rieseguire la Risk Evaluation e presentare lo step 2, ove necessario (Q.5 MA/409815/2020 Rev.21)
- A marzo 2021 il rischio di nitrosazione delle ammine vulnerabili presenti nella struttura delle sostanze attive o dei loro prodotti di degradazione da parte di agenti nitrosanti presenti negli altri componenti (**Nitroamine Drug-Substance Related Impurities, NDSRIs**) non contemplato tra i fattori di rischio identificati dal CHMP nell'Assessment Report relativo alla procedura ai sensi dell'art.(5) del regolamento 726/2004 e nella Q&A: ampliato il numero dei medicinali potenzialmente interessati dalla problematica della contaminazione di nitrosammine.

## Step 2 - Il comunicato



Home > Qualità e Ispezioni > Revisione sulle nitrosammine. Comunicazione alle aziende sugli Step 2 e 3

### Revisione sulle nitrosammine. Comunicazione alle aziende sugli Step 2 e 3

Nell'ambito del processo di revisione "call for review", volto a identificare e mitigare il rischio di contaminazione da nitrosammine in tutti i medicinali contenenti sostanze attive di sintesi chimica o sostanze attive biologiche, i titolari che abbiano identificato e comunicato un rischio potenziale durante lo step 1 sono tenuti a inviare gli esiti degli studi confirmatori come parte dello Step 2 e a presentare le variazioni ai termini dell'AIC, per ogni modifica eventualmente necessaria, come parte dello Step 3.

Si fa presente che i risultati degli studi confirmatori (Step 2) e le eventuali variazioni all'AIC per l'implementazione della strategia di controllo e mitigazione del rischio (Step 3), devono essere presentati il prima possibile e finalizzati entro il 26 Settembre 2022 per i medicinali di origine chimica ed entro il 1 luglio 2023 per i medicinali di origine biologica.

In merito alle tempistiche e alle modalità di invio dell'esito delle valutazioni condotte come parte dello step 2 si rimanda alle indicazioni fornite nei documenti redatti dal Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (CMDh) e disponibili al seguente link

<https://www.hma.eu/620.html>.

Gli esiti degli studi confirmatori, così come la comunicazione relativa all'avvenuta presentazione delle variazioni ai termini dell'AIC, devono essere inviati tramite e-mail alla casella di posta

[nitrosammine@aifa.gov.it](mailto:nitrosammine@aifa.gov.it), attenendosi alle seguenti indicazioni.

Per i medicinali autorizzati con procedura nazionale l'oggetto deve riportare "Outcome of confirmatory testing nitrosamines - Step 2" seguito dall'esito: "No nitrosamine detected" o "nitrosamine detected". Solo in caso di esito "nitrosamine detected" deve essere incluso il nome del medicinale e deve essere indicato se si tratta di medicinale biologico (inserendo il termine BIO).

Per i medicinali autorizzati con procedura europea fare riferimento alle indicazioni della CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines.

Quando l'esito della valutazione è "No nitrosamine detected" gli esiti per più medicinali possono essere presentati in un unico template.

Quando l'esito della valutazione è "Nitrosamine detected" i risultati devono essere presentati separatamente per ogni singolo medicinale.

Tutti i dosaggi e le forme farmaceutiche di un medicinale possono essere riportati in un singolo template se l'esito della valutazione è lo stesso. Ove invece siano ottenuti esiti diversi (per i diversi dosaggi, forme farmaceutiche, confezionamenti, etc.), è necessario allegare nella stessa e-mail differenti template in accordo all'esito.

Ove venga rilevata la presenza di nitrosammine a un livello che eccede il limite dell'acceptable intake o il rischio cumulativo di sviluppare tumore nel corso della vita di 1 su 100.000 o venga rilevata la presenza di una nuova nitrosammina, indipendentemente dal livello rilevato, è necessario attendere l'esito della valutazione da parte dell'AIFA (per procedure nazionali e IT-RMS) prima di presentare le variazioni ai termini dell'AIC per implementare la strategia di controllo proposta.

I titolari di AIC che avessero già provveduto ad inoltrare le comunicazioni relative allo Step 2, non sono tenuti a inviare nuovamente gli esiti delle valutazioni.

## Step 2 – Notifiche attese e ricevute (nazionali e IT-RMS)

Il risk assessment **deve essere condotto** per tutti i medicinali per i quali è stato individuato un potenziale rischio di contaminazione allo step 1 («yes risk») ma va precisato che nei casi in cui il rischio di formazione di nitrosammine è considerato noto (es. sartani) la conduzione di studi confirmatori deve essere condotta.

Al **31 dicembre 2022** (la deadline era il 26 settembre 2022) su **604** medicinali (codice AIC a 6 cifre) autorizzati con procedura nazionale o MRP/DCP con IT-RMS, contenenti principi di sintesi chimica, con esito positivo allo step 1, sono state ricevute **565** notifiche.

370 medicinali – presentato step 2

95 medicinali – non verrà presentato: yes risk -  
>no risk, aic decaduta, revoca, cessata o  
mancata commercializzazione

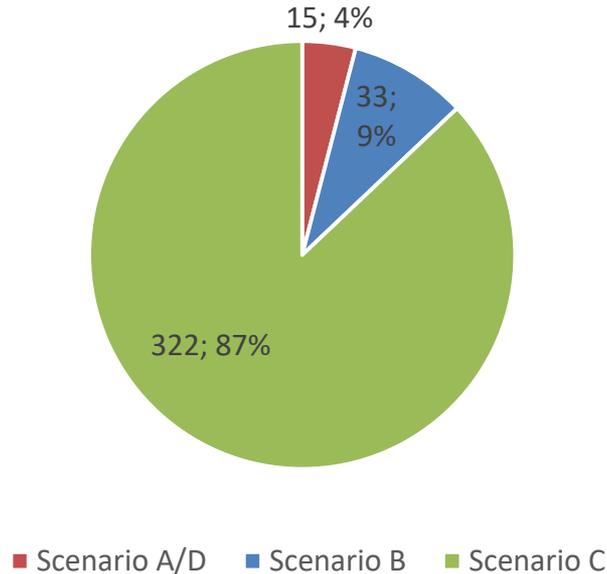
100 medicinali – comunicato  
delayed step 2\*

39 medicinali – nessuna notifica\*\*

\*Motivazioni: messa a punto di metodi analitici per il controllo delle impurezze, spesso commissionati a laboratori esterni

\*\* Inviato sollecito via mail ai titolari

## Step2 – 370 esiti al 31 dicembre 2022

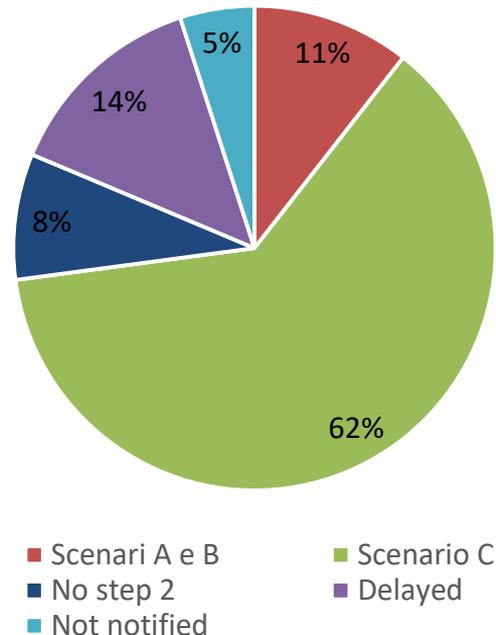


- **Scenario A e D** (nitrosammine rilevate a livelli superiori all'AI e nuove impurezze senza AI definito: NSDRIs con livelli > 18 ng/die)
- **Scenario B** (nitrosammine Rilevati a livelli > 10% AI e < AI)
- **Scenario C** (nitrosammine non rilevate o rilevate a livelli inferiori al 10% dell'*acceptable intake, AI*)

Per alcuni principi attivi (es. metformina) sono state fatte ricognizioni *ad hoc*. Pertanto gli esiti degli step 2 dei relativi medicinali non sono contemplati nei numeri riportati.

## Step 2 – 468 esiti al 31 dicembre 2023

N. Medicinali	Esito step 2
68	<b>Nitrosammine rilevate (scenari A e B)</b>
400	<b>Scenario C</b> - Nessuna nitrosammina rilevata - Livelli di nitrosammina < 10% del'AI - Modifica dell'esito dello step 1 da "yes risk" a "no risk" (step 2 non effettuato)
54	No step 2: - cessata commercializzazione - revoca AIC - decadenza AIC per <i>sunset clause</i> - mancata commercializzazione del medicinale con commitment a presentarlo prima della commercializzazione
88	Delayed
32	Not notified



## Step 2 – Gestione Scenari A per NDSRIs 2022-2023

Nelle more della definizione di un acceptable intake da parte del NcWP per le numerose NDSRIs, in linea con le valutazioni dei Lead Member States (LMS) nominati per singolo principio attivo, generalmente è stato chiesto di non rilasciare lotti con livelli di nitrosammine superiori al limite di sicurezza temporaneo di 178 ng/die (t-AI), introdotto a dicembre 2022, applicabile per 12 mesi nelle more dell'implementazione delle CAPA, salvo valutazioni diverse dei singoli ispettorati attinenti alla criticità dei medicinali nei rispettivi Paesi e al relativo rischio di carenza.

Misure restrittive sui lotti in commercio per medicinali con impurezze in attesa di definizione dell'AI erano da considerarsi case-by-case dalle singole NCA.

**NDSRIs per cui nel 2022 vengono definiti gli AI per le seguenti impurezze:** N-nitrosomethylphenidate, N-nitrosopiperidine, N-nitrosorasagiline, 7-Nitroso-3-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3- a]pyrazine, N-nitroso-1,2,3,6-tetrahydropyridine, N-nitrosonortriptyline, N-methyl-N-nitrosophenethylamine) N-nitroso dabigatran, N-nitroso duloxetine, N-nitroso fluoxetine, N-nitroso paroxetine, N-nitroso diphenylamine, N-nitroso-mefenamic acid, N-nitrosopyrrolidine and N-nitrosodiethanolamine.

## Step 2 – 2023 - *Carcinogenic Potency Categorization Approach (CPCA)* - Comunicato su aggiornamento Q&A e rischio di formazione delle NDSRI s

A luglio 2023 è stato introdotto il CPCA per classificare le nuove impurezze nitrosamminiche. Individuate 5 classi di potenza carcinogenica, valutata attraverso l'attribuzione di un punteggio (*score*) desumibile dalle caratteristiche molecolari delle impurezze (*Documento di Q&A del CMDH EMA/409815/2020 Rev. 20 Appendix 2*). Sono quindi stati assegnati numerosi AI dal NcWP in tempi brevi per le impurezze nitrosamminiche.



Home > Accesso al farmaco > Autorizzazione dei farmaci > Comunicazione alle aziende sulle nitrosammine: aggiornamento delle Q&A

### Comunicazione alle aziende sulle nitrosammine: aggiornamento delle Q&A

Si richiama l'attenzione dei titolari di AIC/applicants di medicinali per uso umano sull'aggiornamento delle "Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products - EMA/409815/2020 Rev.16", disponibili sul sito del CMDH.

In particolare, è stato aggiornato il quesito n. 10 relativo al limite da applicare alle impurezze nitrosamminiche identificate nei medicinali. E' stato introdotto un nuovo approccio per definire l'acceptable intake (AI) delle singole nitrosammine, da utilizzare ove non siano disponibili dati specifici sufficienti per stabilire un limite in accordo alla linea guida ICH M7(R1). Sulla base del nuovo approccio le nitrosammine possono essere classificate in 5 categorie di predicted potency e a ciascuna categoria è associato un limite definito.

I limiti definiti dal Non-Clinical Working Party (NcWP) per tutte le impurezze nitrosamminiche finora identificate nei medicinali per uso umano sono elencati nel documento appendix 1 alla Q&A 10.

Sono stati inoltre aggiunti alla Q&A l'allegato 2, per fornire chiarimenti su come assegnare alle nuove nitrosammine la categoria di potenza carcinogenica prevista, e l'allegato 3, per illustrare il test di Ames potenziato/enhanced Ames test condizionati da utilizzare per le nitrosammine.

Si coglie altresì l'occasione per raccomandare ai titolari/applicants di verificare regolarmente quanto riportato nel documento di Q&A, che viene costantemente aggiornato man mano che nuove evidenze si rendono disponibili. Si fa riferimento, in particolare, alla domanda n. 4 nella quale vengono descritti, e costantemente aggiornati, i fattori di rischio che contribuiscono alla formazione di nitrosammine. Particolare attenzione deve essere posta al rischio correlato alla presenza di sostanze attive le impurezze correlate che contengono ammine vulnerabili che, durante la produzione e la conservazione del prodotto finito, possono interagire, a determinate condizioni, con agenti nitrosanti presenti negli eccipienti (ribiti) per formare le impurezze correlate alla sostanza attiva (nitrosamine drug substance-related impurities - NDSRI s). La valutazione del rischio di formazione di nitrosammine nei medicinali deve essere considerato un processo continuo.

Pertanto, i titolari che non hanno considerato tale fattore di rischio durante la conduzione della Risk Evaluation (step 1 della call for review) e che hanno notificato un esito negativo, sono invitati a verificare la valutazione effettuata e a fornire tempestivamente gli esiti dei test analitici per confermare la presenza o l'assenza delle potenziali impurezze identificate (step 2 della call for review), senza dover rappresentare alcuna rettifica dell'esito già comunicato per lo step 1.

***MAH(s) are reminded of their responsibilities to ensure the quality, safety and efficacy of their medicines and to adhere to the Nitrosamines guidance outlined by the EU Network. MAHs and Manufacturers should work together and take precautionary measures to mitigate the risk of presence of nitrosamines during the manufacturing and storage of all authorised medicinal products and throughout the lifecycle of the product if any changes are made. (Q&A 3 del documento EMA/409815/2020).***

## 2023 – 2024 Esiti degli studi di mutagenicità in-vitro e in-vivo

### Negative Enhanced Ames Test – CPCA-derived AI=1500 ng/die

N-nitroso atenololo; N-nitroso dabigatran; N-nitroso dorzolamide; N-nitroso furosemide; N-nitroso quetiapina

### Negative in-vivo mutagenicity test (NMI- ICH Q3A/B)

N-nitroso azitromicina  
N-nitroso calcium folinato  
**N-nitroso ciprofloxacina**  
N-nitroso desvaleril valsartan  
N-nitroso idroclorotiazide  
N-nitroso quinapril/lisinopril

### Positive in-vivo mutagenicity test (CPCA- derived AI)

N-nitroso sitagliptin (NTTP), 100 ng/die  
**N-nitroso nortriptilina (18 ng/die)**  
**N-nitroso 2,4-tiazolammina (18 ng/die)**  
N-nitroso trimetazidina (400 ng/die)  
N-nitroso atenololo (1500 ng/die)  
N-nitroso mirabegron (400 ng/die)  
**N-nitroso sertralina (100 ng/die)**

## Scenari A critici anni 2023-2024: azioni regolatorie

A seguito del ricevimento di notifiche per medicinali con livelli di un'impurezza api-derivata > AI definiti dal NcWP e > interim limit basato su approccio Less-Than-lifetime (LTL), ove applicabile, sono state prese le seguenti azioni:

- ricognizione degli esiti degli step 2 per tutti i medicinali autorizzati in Italia e approvati con procedura nazionale, MRP/DCP IT-RMS e IT-CMS contenenti lo stesso principio attivo e quindi potenzialmente interessati dalla contaminazione della stessa impurezza;
- In caso di step 2 non presentato, invio sollecito al singolo titolare a presentare con urgenza i dati;
- Valutazioni attinenti alla criticità del medicinale, market share e potenziale carenza in accordo ai criteri di classificazione EMA\*;
- Invio richieste ai titolari di non rilasciare lotti con livelli superiori all'AI o all'AI LTL-based, ove applicabile.

Azioni restrittive sui lotti in commercio in Italia sono state prese spontaneamente da alcuni titolari.

Azioni restrittive comunicate via Rapid Alert Network dalle NCA

\* EMA/24304/2016 Criteria for classification of critical medicinal products for human and veterinary use

## ESITO STEP 2 – NOTIFICHE ANNO 2024 (nazionali, IT-RMS e IT-CMS)

### Scenario B

2022 – 9%

**2024 – 45%**

### Scenario C

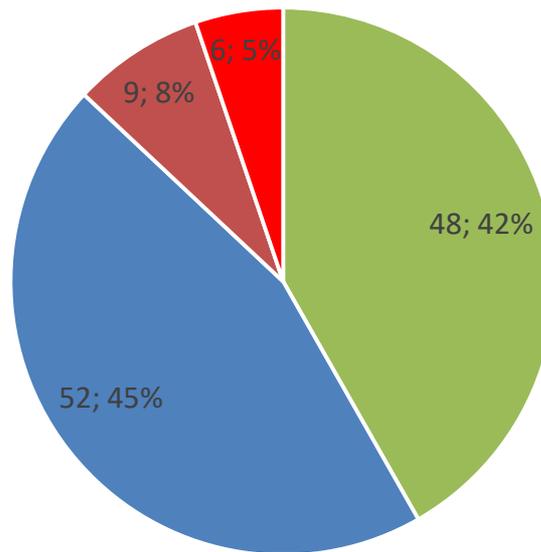
2022 – 87%

**2024 – 42%**

### Scenario A

2022 – 4%

2024 – 13%



■ Scenario C   ■ Scenario B   ■ Scenario A   ■ Scenario A (>LTL)

## Quesiti ricevuti

### Quesito 1

Chiesto di poter applicare un interim limit basato sull'approccio LTL per un'impurezza con AI noto e livelli di impurezza che non superano l'AI (scenario B in step 2 notification), sulla base di trend di crescita dell'impurezza valutati con studi di stabilità accelerata.

*Q.22. What is the approach to control presence of N-nitrosamine exceeding the AI during CAPA implementation?*  
*Q. 4 "MAHs should give consideration to the stability of the finished product and should ensure that the AI of any Nnitrosamine impurity is not exceeded until the end of shelf life of the FP."*

### Quesito 2

Chiesto di non presentare la variazione per introdurre il test per il controllo dell'impurezza (scenario B):

- nelle more dell'implementazione di CAPA che potrebbero ridurre il livello di impurezza nel medicinale fino a un valore < 10% AI (scenario C);
- nelle more della finalizzazione dello studio di mutagenicità in-vivo.

*11. What should I do if a nitrosamine is detected in my medicinal product?*

*...The calculated exposure(s) should then be compared to the limit defined in Q&A 10: • If the limit is not exceeded for the detected nitrosamine ....the MAH/Applicant shall control the nitrosamine(s) in the FP at or below this limit (see Q&A 10) and should take measures to mitigate the risk of nitrosamine formation or contamination in the medicinal product as much as possible (see Q&A 12).*

*13. Which changes would be required for Marketing Authorisations? ...MAHs should introduce changes to their API and/or FP (...) through the timely submission of appropriate variation(s) in accordance with classification guideline. When nitrosamine(s) is (are) identified, the corresponding limit(s) as defined in Q&A 10 should be introduced in the specifications of the FP.*

### Quesito 3

Chiesto di poter ridurre la shelf-life di un medicinale da 36 mesi a 24 mesi per assicurare che il livello dell'impurezza si mantenga entro l'acceptable intake (scenario B) come azione immediata nelle more dell'implementazione delle CAPA, senza presentare la variazione.

La modifica della shelf-life deve essere implementata tramite la presentazione della relativa variazione e approvata.

### Quesito 4

Viene richiesto di poter rilasciare lotti di medicinali prodotti con un API il cui CEP è stato aggiornato per aggiornare il limite relativo all'impurezza NDSR in linea con l'AI pubblicato nell'appendix 1 (aggiornamento approvato da EDQM, il nuovo limite è più alto di quello precedentemente autorizzato), nonostante la variazione di aggiornamento delle specifiche della sostanza attiva nel dossier non fosse ancora stata presentata e approvata. La conformità al nuovo limite è stata accertata per i lotti di sostanza attiva e prodotto finito.

Chiesta la presentazione della variazione, essendo i tempi indicati dall'Azienda più lunghi di quelli previsti data l'applicabilità alla stessa della procedura di silenzio assenso.

Q&A n.4.20 del CMDh: When a new or updated CEP is submitted under B.III.1.a and condition No. 2 (additional impurity) is not fulfilled a type IB variation is to be submitted. Is it possible to include this additional impurity within the same variation or is a separate variation necessary? Answer: As the impurity is the reason for the upgrade of this variation to a type IB variation it will be assessed within the same variation and no separate variation is necessary.

## New strategy for N-nitrosamine impurities in Ph. Eur. Monographs\*

Le monografie individuali dei sartani (valsartan, candesartan cilexetil, losartan potassium, irbesartan, olmesartan medoxomil) erano state revisionate per aggiungere nella sezione "Test" i limiti per le impurezze NDMA e NDEA come allineamento all'esito del referral art. 31.

Successivamente, in linea con le ultime decisioni CHMP di luglio 2020 (conclusione art 5(3) nitrosammine) e di novembre 2020 (allineamento art. 31 sartani ad art. 5(3) nitrosammine) che prevedono i controlli a livello di prodotto finito e non più di API sono state nuovamente aggiornate e pubblicate nel 2021 nel supplemento 10.6 per l'eliminazione del controllo delle nitrosammine nella sezione test.

E' stato inoltre concordato di rimuovere dalla sezione *Production* delle singole monografie di sostanza attiva il riferimento al risk assessment per le nitrosamine e di evitare di includerlo nelle nuove monografie in quanto i requisiti generali per la valutazione del rischio di formazione di nitrosamine è stato inserito nella sezione Production delle monografie generali Substances for pharmaceutical use (2034) e Pharmaceutical preparations (2619)\*\*.

Alcune monografie individuali (*Cloпамide and Dalteparin sodium*) continuano a includere il riferimento alle nitrosamine nella sezione Production.

\*<https://www.edqm.eu/en/-/new-strategy-for-n-nitrosamine-impurities-in-ph.-eur.-monographs>

\*\*The revised monographs will be published in European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) Supplement 11.6 and implemented as from 1 January 2025

## General Monograph 2034 Substances for Pharmaceutical Use. Production

"*N*-Nitrosamines. As many *N*-nitrosamines are classified as probable human carcinogens, manufacturers of active substances for human use are expected to evaluate the potential risk of *N*-nitrosamine formation and contamination occurring throughout their manufacturing process and during storage. If the risk is confirmed, manufacturers should mitigate as much as possible the presence of *N*-nitrosamines – for example by modifying the manufacturing process – and a control strategy should be implemented to detect and control these impurities. General chapter 2.5.42 *N*-Nitrosamines in active substances is available to assist manufacturers."

## General Monograph 2619 Pharmaceutical Preparations. Production

"N-Nitrosamines. As many N-nitrosamines are classified as probable human carcinogens, manufacturers of medicinal products, except products for veterinary use only and unlicensed pharmaceutical preparations are expected to evaluate the potential risk of N-nitrosamine formation and contamination occurring throughout their manufacturing process and throughout their shelf-life, according to the requirements of the relevant competent authorities. If the risk is confirmed, manufacturers should mitigate as much as possible the presence of N-nitrosamines – for example by modifying the manufacturing process – and a control strategy must be implemented to detect and control these impurities. General chapter 2.5.42 N-Nitrosamines in active substances is available to assist manufacturers."

Nitrosamines in active substances (2.5.42): adozione in novembre 2020 del capitolo generale di riferimento relativo ai metodi di analisi da impiegare per l'esecuzione dei controlli delle nitrosammine negli API (Pubblicazione il 1 luglio 2021 nel supplemento 10.6 della Ph. Eur. con data di implementazione 1 gennaio 2022).

## New strategy for N-nitrosamine impurities in Ph. Eur. monographs (2)

Inoltre la Commissione di Ph. Eur. ha definito l'approccio per l'inserimento delle specifiche per le N-nitrosamine impurities nella sezione Test delle monografie individuali delle sostanze attive: le specifiche sono previste solo per le impurezze nitrosamminiche che sono *process related impurities* ovvero per quelle generate durante la sintesi della sostanza attiva o quelle di degradazione che si formano durante la conservazione della stessa. I test verranno inoltre aggiunti se l'impurezza è rilevata in diverse fonti e dopo la definizione e pubblicazione del limite da parte del NcWP.

Related Substance	
SI	NO
Process related impurities: generated during the synthesis of the API or degradation impurities arising from the storage of the API	<ul style="list-style-type: none"> <li>impurities resulting from manufacturing practices during synthesis of the API (recovered or recycled materials, cross-contamination, es valsartan);</li> <li>impurities potentially generated during the manufacture or storage of the medicinal product;</li> <li>potential risk of future transformation into a nitrosamine (e.g. secondary amines).</li> </ul>

Alcune monografie che includono un test per il controllo delle impurezze nitrosamminiche (e.g. *Gliclazide*, *Molsidomine*, *Indapamide* and *Trolamine*) non sono state modificate e verranno monitorate per eventuali aggiornamenti.

## Conclusioni

- La presenza delle nitrosammine nelle sostanze attive e nei prodotti finiti è diventata una problematica globale che interessa tutte le industrie farmaceutiche e le autorità regolatorie per via dei potenziali rischi per la salute pubblica.
- Dal 2018 ad oggi sono stati fatti importanti progressi nella conoscenza e nella gestione del rischio di contaminazione da nitrosammine nei medicinali attraverso l'implementazione delle misure identificate con la scientific opinion del CHMP nella procedura di art. 5 (3), la "Call for review" e lo sviluppo, e il continuo aggiornamento, da parte del network regolatorio europeo di linee guida come l'AR del CHMP e il relativo documento di Q&A con i suoi allegati.
- Il network regolatorio europeo ha risposto all'emergenza con un approccio armonizzato e basato su evidenze scientifiche che ha avuto l'obiettivo principale di tutelare la salute pubblica e garantire l'accesso ai medicinali.
- Le aziende farmaceutiche hanno mostrato un'alta adesione alle previsioni della "call for review" assolvendo responsabilmente l'obbligo di garantire la qualità e la sicurezza dei medicinali di propria titolarità. E' necessario che il rischio di presenza di nitrosammine nei medicinali continui a essere valutato in accordo alle evidenze scientifiche che si rendono man mano disponibili.
- L'AIFA continuerà a seguire le discussioni sulle nitrosammine attivamente ai tavoli internazionali tramite i contributi dei delegati italiani ai comitati e gruppi di esperti dell'EMA e a monitorare la presenza delle impurezze dei medicinali autorizzati in Italia tramite la verifica delle notifiche della call for review e dell'implementazione delle misure correttive e preventive proposte dalle aziende per mitigare il rischio di contaminazione.

Grazie per l'attenzione!

Maria Vitocolonna  
Area Autorizzazioni medicinali  
Tel. 0659784249  
[m.vitocolonna@aifa.gov.it](mailto:m.vitocolonna@aifa.gov.it)