



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

11 November 2019
EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 1
Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)

Domande e risposte su “Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine”

Indice

Introduzione

1. Devono essere rivalutati tutti i medicinali?
2. Quali fattori devono essere considerati nel dare priorità alla valutazione del rischio?
3. Come deve essere implementata la valutazione del rischio?
4. Come devono essere condotti i test da parte dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e dei produttori?
5. Quando i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono riferire alle autorità competenti?
6. Quali limiti verranno applicati per le nitrosammine rilevate in un prodotto?
7. Quali sono le tempistiche per le valutazioni?
8. Quali modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio sono necessarie?
9. Quali sono le responsabilità dei titolari AIC per gli API con CEP e ASMF?
10. Quali informazioni sui requisiti regolatori in altre nazioni?
11. In che modo gli enti regolatori assicureranno un dialogo costante con l'industria?
12. Quali sono le *root cause* attualmente identificate per la presenza di nitrosammine?

Introduzione

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi (API) prodotti per sintesi chimica devono collaborare con i produttori di API e dei prodotti finiti al fine di valutare il rischio di presenza di nitrosammine nei loro medicinali e adottare adeguate misure di minimizzazione del rischio. Le valutazioni sono necessarie alla luce del rilevamento di nitrosammine in alcuni medicinali contenenti sartani e della successiva procedura di [deferimento secondo Art. 31](#) conclusasi ad aprile 2019, nonché della fase 1 del riesame

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

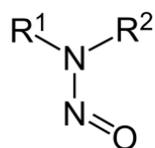
Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



del CHMP ai sensi dell'articolo 5 (3) del Regolamento (CE) n. 726 / 2004 sulla presenza di impurezze nitrosaminiche nei medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi da sintesi chimica.

I termini "nitrosammina" e "N-nitrosammina" sono usati in modo intercambiabile all'interno di questo documento di domande e risposte e nella documentazione correlata e dovrebbero essere intesi entrambi come riferimento alla seguente struttura:



Questo documento di domande e risposte deve essere letto congiuntamente al documento *Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio*.

1. Devono essere rivalutati tutti i medicinali?

Tutti i medicinali autorizzati per uso umano contenenti API da sintesi chimica devono essere rivalutati, compresi i farmaci generici e di automedicazione (OTC). Tuttavia, in considerazione dell'elevato numero di prodotti autorizzati, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero utilizzare un approccio basato sul rischio e dare una priorità alle loro valutazioni e ai test di conferma.

2. Quali fattori devono essere considerati nel dare priorità alla valutazione del rischio?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero assegnare la priorità ai medicinali al fine di stabilire la sequenza con cui i loro medicinali devono essere valutati. Ai fini di questa definizione delle priorità, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio possono prendere in considerazione fattori quali la dose massima giornaliera assunta, la durata del trattamento, l'indicazione terapeutica e il numero di pazienti trattati. Ad esempio, i medicinali con una dose giornaliera più elevata e quelli per uso cronico potrebbero avere la priorità.

Al fine di intraprendere l'analisi dei medicinali identificati come a rischio, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio possono anche utilizzare strumenti come *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA) e *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA) come indicato nella [linea guida ICH Q9](#) sulla gestione del rischio inerente la qualità.

3. Come deve essere implementata la valutazione del rischio?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, insieme ai produttori di API e di prodotti finiti, sono tenuti ad eseguire valutazioni del rischio utilizzando i principi di gestione del rischio inerente la qualità, come indicato nelle linee guida ICH Q9. Devono essere applicati i principi descritti nelle linee guida ICH M7 in relazione alla valutazione tossicologica, alla strategia di controllo e alle modifiche ai processi di fabbricazione delle sostanze attive.

Le informazioni necessarie per la valutazione dei rischi devono essere messe a disposizione dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dei produttori di API e di prodotti finiti. Qualora il rischio di formazione di impurezze da nitrosammine fosse stato valutato durante la fase di sviluppo dell'API / dei processi di fabbricazione del prodotto finito, le informazioni sulla valutazione possono essere utilizzate per supportare questa valutazione.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i produttori devono considerare quanto segue:

- Esiste il rischio che si formino nitrosammine nel processo di sintesi di API prendendo in considerazione la combinazione di reagenti, solventi, catalizzatori e materiali di partenza utilizzati, intermedi formati, impurezze e prodotti di degradazione? (Fare riferimento al documento *Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.*)
- Esiste un potenziale rischio di contaminazione da nitrosamine (ad es. da materiali recuperati come solventi, reagenti e catalizzatori, attrezzature, prodotti di degradazione, materiali di partenza o intermedi)?
- Esiste un potenziale di formazione di nitrosamine durante la fabbricazione del prodotto finito e/o durante lo stoccaggio per l'intero periodo di validità?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e i produttori devono condurre delle verifiche testando un numero rappresentativo di campioni del materiale di partenza, intermedio, API o prodotto finito. Il numero di lotti / campioni testati deve essere scientificamente giustificato.

4. Come devono essere condotti i test da parte dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e dei produttori?

I metodi per la determinazione di NDMA e NDEA nei sartani sono già stati sviluppati dai Laboratori ufficiali di controllo dei medicinali (OMCL) e sono disponibili per riferimento sul sito Web della [Direzione europea per la qualità dei medicinali e delle cure mediche \(EDQM\)](#) . Questi possono servire come punto di partenza per lo sviluppo e la validazione di metodi analitici appropriati per altri API.

A seconda del processo di fabbricazione utilizzato, altre nitrosammine potrebbero essere potenzialmente presenti nei medicinali. Nel corso della procedura di [deferimento ai sensi dell'Art 31](#), la formazione di alcune nitrosammine (ad esempio N-nitrosoetilisopropilammina - EIPNA, N-nitrosodisopropilammina - DIPNA e acido 4- (metil) (nitroso) ammino) butanoico - NMBA) è stata identificata nelle API dei sartani; altri (ad es. N-nitrosodibutilammina - NDBA, N-nitrosometilfenilammina - NMPA) è stata ipotizzata sulla base del processo di fabbricazione dei sartani.

Metodi analitici adeguatamente sensibili per la determinazione delle nitrosammine specifiche in altri medicinali contenenti API diverse dai sartani devono essere sviluppati e validati di conseguenza prima dell'esecuzione dei test.

5. Quando i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono riferire alle autorità competenti?

La valutazione del rischio di tutti i medicinali deve essere conclusa entro 6 mesi dalla pubblicazione di "*Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio*" e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare le autorità competenti interessate al termine della valutazione del rischio.

I documenti di valutazione del rischio non devono essere presentati ma devono essere resi disponibili su richiesta. Se viene identificato un rischio di presenza di nitrosammine a seguito della valutazione, il titolare di autorizzazione all'immissione in commercio deve procedere con lo Step 2 (vedere di seguito).

Inoltre, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare quanto prima le autorità competenti se i test confermano la presenza di nitrosammine, indipendentemente dalla

quantità rilevata. È necessario valutare il rischio immediato per i pazienti e adottare le misure appropriate per evitare o ridurre al minimo l'esposizione dei pazienti alle nitrosammine.

Per le risposte, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono utilizzare i modelli dedicati e i contatti di riferimento come indicato sui portali web di [EMA](#) e [CMDh](#).

Ulteriori domande devono essere rivolte direttamente alle autorità preposte al rilascio delle autorizzazioni.

6. Quali limiti verranno applicati per le nitrosammine rilevate in un prodotto?

In considerazione del notevole numero di API e di prodotti finiti coinvolti, sono ancora in fase di valutazione i limiti di accettabilità delle nitrosammine per uso a lungo termine per medicinali non appartenenti alla classe dei sartani.

Per l'esecuzione delle valutazioni richieste, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati, come misura temporanea, a utilizzare l'approccio delineato nelle linee guida ICH M7, nonché i principi descritti in relazione alla valutazione tossicologica nella [relazione pubblicata](#) in riferimento alla procedura di deferimento ai sensi dell'Art 31 per i sartani, oltre a considerare i fattori di prioritizzazione delineati nella domanda 2. I livelli di assunzione accettabili (AI) su cui dovrebbero essere basati i limiti temporanei, sono stati definiti per le impurezze NDMA e NDEA nella relazione di valutazione della procedura secondo articolo 31. Inoltre, per le impurezze NMBA, DIPNA ed EIPNA sono disponibili ulteriori AI calcolati dal Safety Working Group (SWP) dell'EMA da utilizzare come riferimento e reperibili al seguente link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en.pdf

In ogni caso, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare le autorità competenti se viene riscontrata la presenza di una nitrosammina in un medicinale, indipendentemente dalla quantità rilevata.

7. Quali sono le tempistiche per le valutazioni?

- La valutazione del rischio per tutti i medicinali deve essere conclusa al più tardi entro 6 mesi dalla pubblicazione della presente notifica.
- Le attività relative ai test di conferma devono iniziare non appena il rischio di presenza di nitrosammine viene identificato dall'attività di valutazione del rischio e devono iniziare immediatamente per i prodotti considerati ad alto rischio. Le prove di conferma di tutti i medicinali interessati e la presentazione delle necessarie modifiche alle autorizzazioni alla fabbricazione devono essere concluse al più tardi entro 3 anni dalla pubblicazione della presente notifica o con tempistiche più ravvicinate se altrimenti giustificato.

Tutte le scadenze di cui sopra devono essere abbreviate e deve essere assicurata comunicazione immediata alle autorità in caso di risultati che indichino un rischio immediato per la salute pubblica.

8. Quali modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio sono necessarie?

Se i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio identificano la necessità di modifiche nel loro processo di fabbricazione e / o nella formulazione del prodotto, devono mettersi in contatto con le autorità competenti al fine di valutare la tipologia di variazione appropriate e presentarla tempestivamente nei termini richiesti. La domanda di variazione deve contenere informazioni sulle modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio - vale a dire il modulo 3 (3.2.S e 3.2.P), l'active substance master file (ASMF) o i certificati di conformità alla Farmacopea Europea (CEP) - necessarie per modificare il metodo di fabbricazione o di controllo del principio attivo e / o del prodotto finito. Di seguito viene fornito un elenco non esaustivo delle variazioni necessarie per garantire una strategia di controllo in caso di presenza confermata di nitrosammine:

- Modifica della strategia di controllo del processo di fabbricazione del principio attivo o degli intermedi: una domanda di variazione di tipo IB (B.I.a.4.f) per modificare le prove in corso di fabbricazione, una variazione di tipo IB, B.I.b.1h, per modificare i parametri di specifica di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo deve essere presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per principi attivi basati su un ASMF aggiornato o su dati completi presentati nel modulo 3.2.S. Se la modifica è inclusa nella parte riservata dell'ASMF, può essere presentata una variazione di tipo IB (B.I.a.2.e). I titolari di CEP devono presentare domande di variazione presso l'EDQM. Per i principi attivi supportati da un CEP, il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1.a).
- Modifica del processo di fabbricazione: una domanda di variazione di tipo II (B.I.a.2.b) deve essere presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i principi attivi basati su un ASMF aggiornato o su dati completi presentati nel Modulo 3.2.S. I titolari di CEP devono presentare una domanda di variazione presso l'EDQM. Il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1.a).
- Modifica delle specifiche del principio attivo con adattamento delle sezioni 3.2.S.3.2 e 3.2.S.4.1.-5: per i principi attivi supportati da un CEP, i titolari di CEP devono presentare una domanda di variazione presso l'EDQM. Il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1a) e, se necessario, le specifiche modificate devono essere introdotte nel fascicolo mediante una variazione di tipo IB (B.I.b.1.h).
- Modifica delle specifiche del principio attivo con adattamento delle sezioni 3.2.S.3.2 e 3.2.S.4.1.-5: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare una domanda di variazione di tipo IB (B.I.b.1.h) per i principi attivi basati su un ASMF o in cui i dati completi sono presentati nel Modulo 3.2.S.

9. Quali sono le responsabilità dei titolari AIC per gli API con CEP e ASMF?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione e i produttori di API devono collaborare per adottare misure precauzionali per minimizzare il rischio di presenza di nitrosammine durante la fabbricazione e lo stoccaggio di tutti i medicinali contenenti API da sintesi chimica.

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono garantire che robuste valutazioni dei rischi siano eseguite in modo appropriato dai titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione e dai

produttori di API (compresi i titolari di ASMF o CEP) in conformità all'articolo 46 della direttiva 2001/83/CE.

10. Quali informazioni sui requisiti regolatori in altre nazioni?

Le autorità regolatorie in Unione europea (EU) hanno collaborato con i partner internazionali negli Stati Uniti, in Canada, Giappone, Svizzera e altri paesi per limitare o eliminare le nitrosammine dai medicinali e per uniformare i requisiti. Per domande sui requisiti normativi al di fuori dell'UE, si prega di contattare le relative autorità competenti.

11. In che modo gli enti regolatori assicureranno un dialogo costante con l'industria?

L'EMA ha avviato un percorso con esperti da tutto il network regolatorio in UE, comprese le autorità nazionali, l'EDQM e la Commissione europea per determinare cosa quale insegnamento si può trarre dalla presenza di impurezze nitrosaminiche nei sartani e formulare raccomandazioni per prevenire e gestire analoghe circostanze in futuro.

Come parte di questa attività, l'EMA prevede di organizzare un seminario entro la fine del 2019 in cui le parti interessate, compresi i rappresentanti dell'industria farmaceutica, saranno in grado di condividere le loro conoscenze ed esperienze. L'EMA estenderà la partecipazione alle associazioni di categoria e fornirà ulteriori informazioni attraverso le associazioni di categoria dell'UE all'approssimarsi della data del seminario.

12. Quali sono le *root cause* attualmente identificate per la presenza di nitrosammine?

Le fonti di impurezze di nitrosamina attualmente identificate sono elencate di seguito:

1. Uso di nitrito di sodio (NaNO₂) o altri agenti nitrosanti, in presenza di ammine secondarie, ammine terziarie o sali di ammonio quaternario all'interno della medesima fase o in fasi diverse del processo (se può verificarsi il trasferimento).
2. Uso di nitrito di sodio (NaNO₂) o altri agenti nitrosanti, in combinazione con reagenti, solventi e catalizzatori, che sono suscettibili a degradazione in ammine secondarie o terziarie, all'interno della medesima fase o in fasi diverse del processo (se può verificarsi il trasferimento).
3. Utilizzo di materie prime contaminate nel processo di fabbricazione dell'API (ad esempio solventi, reagenti e catalizzatori).
4. Utilizzo di materiali recuperati (ad es. solventi, reagenti e catalizzatori), inclusa la fase di recupero esternalizzato a terzi che non sono a conoscenza del contenuto dei materiali che stanno processando e dei processi di recupero ordinari effettuati con apparecchiature non dedicate.
5. Utilizzo di materiali di partenza e prodotti intermedi contaminati forniti da venditori che utilizzano processi o materie prime che possono determinare la formazione di nitrosammine.
6. Contaminazioni crociate dovute a processi diversi si svolgono sulla stessa linea e a causa di errori relativi all'operatore come inadeguate separazioni di fase.
7. Processi di degradazione di materie prime, sostanze intermedie e principi attivi, compresi quelli indotti dalla reattività intrinseca in combinazione con residui di nitrito di sodio (NaNO₂) o altri agenti

nitrosanti. Ciò può potenzialmente verificarsi anche durante la formulazione o lo stoccaggio del prodotto finito.

8. Utilizzo di determinati materiali di imballaggio. La contaminazione da nitrosamine è stata osservata da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in un prodotto finito conservato in blister. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ipotizzato che la pellicola protettiva contenente il primer per stampa su nitrocellulosa possa reagire con le ammine nell'inchiostro di stampa per generare nitrosammine, che verrebbero trasferite al prodotto durante il processo di imballaggio in determinate condizioni.