



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19 settembre 2019
EMA/189634/2019

Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di Autorizzazioni all'Immissione in Commercio

Richiesta di valutare il rischio della presenza di impurezze nitrosamminiche nei prodotti medicinali ad uso umano a base di principi attivi prodotti per sintesi chimica

Contesto

Nel giugno 2018, le autorità dell'Unione Europea sono venute a conoscenza della presenza di una nitrosammina, la N-nitrosodimetilammina (NDMA), nel valsartan prodotto da un fabbricante di principi attivi farmaceutici (API). Successivamente è stata rilevata un'altra nitrosammina, la N-nitrosodietilammina (NDEA) e in seguito sono stati coinvolti altri sartani provenienti da altri produttori di principi attivi. NDMA e NDEA sono classificate come probabili agenti cancerogeni per l'uomo, e la presenza di queste nei sartani era, a quel momento, inaspettata.

La [revisione secondo l'articolo 31](#) dei sartani a rischio di contenere impurezze nitrosamminiche (ovvero sartani con un anello tetrazolico) ha concluso che i produttori devono riesaminare i processi di produzione e apportare le modifiche necessarie al fine di ridurre al minimo le impurezze nitrosamminiche. Inoltre, sono stati fissati limiti rigorosi per le nitrosammine in questi prodotti.

I risultati della revisione indicano che vi è la possibilità che le nitrosammine siano presenti nei principi attivi di altri medicinali (vale a dire principi attivi diversi dai sartani), a seconda dei processi di fabbricazione dei principi attivi e del prodotto finito.

Va anche notato che tracce di NDMA sono state trovate nel pioglitazone cloridrato proveniente da un produttore di principi attivi. Poiché i livelli di nitrosammina in questo caso erano entro i limiti provvisori stabiliti dalla revisione dei sartani, non è stata ritenuta necessaria nessuna azione per i prodotti sul mercato. Per precauzione, è stato richiesto alle aziende che utilizzano determinati reagenti nel processo di fabbricazione di pioglitazone di testare i propri prodotti e verificare i processi al fine di escludere la presenza di impurezze nitrosamminiche. Più recentemente le impurezze nitrosamminiche sono state identificate in lotti di ranitidina e di conseguenza è stata avviata una [revisione a livello europeo](#).

Non ci si attende che le nitrosammine si formino durante il processo di fabbricazione della maggior parte dei principi attivi al di fuori della classe dei sartani con un anello di tetrazolico. Tuttavia, è ora noto che queste impurezze si possono formare durante la produzione in determinate condizioni, e

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



quando vengono utilizzati determinati solventi, reagenti e altri materiali di partenza. Inoltre, le impurezze possono essere trasferite durante il processo di fabbricazione quando vengono utilizzati apparecchiature o reagenti già contaminati. Inoltre, nei casi in cui le nitrosammine possono formarsi o essere trasferite nel corso del processo produttivo, le impurezze devono di norma essere controllate e eliminate durante il processo di fabbricazione. Pertanto, nonostante il rischio della presenza delle nitrosammine sia basso, ai titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (titolari AIC) è richiesto di adottare misure precauzionali per mitigare il rischio della formazione o della presenza di nitrosamine durante la fabbricazione di tutti i medicinali contenenti principi attivi prodotti per sintesi chimica.

L'EMA e le autorità nazionali competenti dell'UE continueranno a monitorare e revisionare la presenza di impurezze nitrosamminiche nei medicinali e valuteranno quali altri principi attivi, quali processi di produzione o quali materiali utilizzati durante la fabbricazione (se presenti) potrebbero portare ad un aumentato rischio di impurezze nitrosamminiche.

Le autorità regolatorie dell'UE continueranno a cooperare con i partner internazionali e lavoreranno con i titolari AIC per trovare soluzioni rapide per affrontare eventuali risultati sfavorevoli.

Nel settembre 2019 si è ritenuto che fosse nell'interesse della salute pubblica ricevere un parere scientifico dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) ai sensi dell'articolo 5 (3) del Regolamento (CE) n. 726/2004.

Responsabilità dei titolari AIC

I titolari AIC hanno la responsabilità di garantire che i propri medicinali siano fabbricati in conformità ai requisiti stabiliti dalla direttiva 2001/83/CE. I titolari AIC sono responsabili della qualità, della sicurezza e dell'efficacia dei propri prodotti, compresa la qualità dei principi attivi, degli eccipienti e delle materie grezze utilizzati nella fabbricazione di prodotti finiti. I titolari AIC devono quindi garantire (tramite *quality agreement*) che loro stessi e il titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione abbiano accesso alle informazioni pertinenti dei produttori del principio attivo in merito alla potenziale formazione di impurezze nitrosamminiche e al potenziale di contaminazione crociata. Al titolare dell'autorizzazione alla fabbricazione viene inoltre ricordata la propria responsabilità di garantire l'utilizzo di principi attivi che siano stati fabbricati in conformità alle buone pratiche di fabbricazione (GMP) per i principi attivi.

Le informazioni necessarie per la valutazione dei rischi devono essere messe a disposizione dei titolari AIC da parte dei produttori. Anche per i prodotti con *active substance master files* (ASMF) e certificati di conformità alla farmacopea europea (*certificates of suitability with the European pharmacopoeia*, CEP) che contengano informazioni non disponibili per i titolari AIC, agli stessi titolari AIC resta la responsabilità di assicurare che i titolari del ASMF o del CEP abbiano condotto in modo appropriato robuste valutazioni del rischio, tali da permettere al titolare AIC di assumersi la propria responsabilità per la qualità del principio attivo e del prodotto medicinale.

Potenziali fonti di impurezze nitrosamminiche

La revisione dell'articolo 31 dei sartani ha identificato una serie di cause alla base della formazione e della contaminazione da nitrosammine.

1. Le impurezze nitrosamminiche si possono formare durante il processo di produzione del principio attivo in determinate condizioni e in presenza di alcuni tipi di materie grezze, materie prime e

intermedi. Potrebbero non essere completamente eliminate nelle fasi successive del processo di produzione del principio attivo.

2. L'uso di nitrito di sodio (NaNO_2) o di altri nitriti, in presenza di ammine secondarie o terziarie, è una potenziale causa di formazione delle nitrosamine.

Le ammine secondarie possono essere presenti nei reagenti e nei solventi come impurezze o prodotti di degradazione. Possono anche far parte dei reagenti, dei solventi, dei principi attivi, dei loro prodotti di degradazione e delle strutture dei precursori. Ad esempio, i solventi amidici possono degradarsi in ammine secondarie che sono fonti conosciute di nitrosammine (come N, N-dimetilformammide [DMF], N-metilpirrolidone [NMP] o N, N-dimetilacetamide [DMA]).

Le ammine terziarie comprendono basi comuni che sono già state osservate consentire la formazione di nitrosamina (vale a dire trietilammina, diisopropiletetilammina [base di Hunig = DIPEA]). Tuttavia nei processi di produzione sono talvolta utilizzate altre basi meno comuni, come ad esempio N-metilmorfolina (NMM), tributilammina (TBA) e molte altre che porterebbero alla formazione di diverse nitrosammine. Le ammine terziarie sono gruppi funzionali comuni anche in molti principi attivi e nei loro precursori.

Le ammine secondarie e terziarie potrebbero anche essere presenti come impurezze o prodotti di degradazione dei sali di ammonio quarternari come il tetrabutilammonio bromuro (TBAB) o persino nelle ammine primarie come la monoetilammina.

Questo elenco di fonti non è esaustivo in quanto possono essere utilizzati molti altri reagenti amminici, catalizzatori o solventi per mediare una serie di trasformazioni sintetiche. Gli altri reagenti contenenti gruppi funzionali amminici devono essere considerati per il potenziale rischio di formazione di nitrosamine.

Nella maggior parte dei casi confermati fino ad oggi di contaminazione da nitrosamine nei principi attivi, la fonte di nitriti e l'ammina sono stati utilizzati nello stesso step. Tuttavia, sono stati identificati altri casi in cui il nitrito di sodio usato come reagente in uno step è stato trasferito nelle fasi successive, nonostante estensive operazioni di purificazione, e quindi ha reagito con un'ammina per generare un'impurezza nitrosamminica. Poiché il trasferimento da uno step all'altro non può essere completamente escluso, tutti i processi che utilizzano nitrito di sodio (o altre fonti di nitrito) devono essere considerati a rischio di generare impurezze nitrosamminiche se sono presenti ammine (vedere esempi sopra menzionati) in qualsiasi passaggio della sintesi.

3. Le nitrosammine possono anche essere presenti nei principi attivi a seguito dell'uso di materiali di partenza contaminati nel processo di fabbricazione. Solventi, reagenti e catalizzatori riciclati possono rappresentare un rischio per la formazione di nitrosamina a causa della presenza di ammine nei flussi di rifiuti inviati per il recupero e la conseguente disattivazione di tali materiali con acido nitroso per distruggere l'azide residua, senza un adeguato controllo sulla formazione di nitrosamina o senza adeguata purificazione.

Esempi di materiali riciclati che sono stati osservati essere contaminati con nitrosammine includono ortoxilene e tributilstagno cloruro (usato come fonte di tributilstagno azide). È stato anche suggerito che la N, N-dimetilformammide (DMF) possa essere contaminata in tal modo. Le nitrosammine possono essere trascinate se hanno punti di ebollizione o solubilità simili ai materiali recuperati a seconda di come avvengono il recupero e la successiva purificazione (ad esempio lavaggi con acqua o distillazione).

4. È anche noto che il recupero di materiali (ad esempio solventi, reagenti e catalizzatori) è spesso affidato a terzi. In alcuni casi, i servizi di recupero dei terzi non ricevono sufficienti informazioni specifiche sul contenuto dei materiali che stanno lavorando e fanno affidamento su processi di recupero di routine effettuati in apparecchiature non dedicate. Ciò può potenzialmente portare alla contaminazione crociata di solventi, reagenti e catalizzatori da varie fonti o processi, se le apparecchiature non vengono adeguatamente pulite tra un cliente e un altro o se non sono state adottate precauzioni per evitare la formazione di nitrosamine.

5. Un'altra fonte di nitrosammine possono essere i materiali di partenza contaminati, compresi gli intermedi forniti dai venditori che utilizzano metodi di lavorazione o materie prime che determinano la formazione di nitrosammine. Ad esempio, i nitriti sono impurezze note nelle materie prime, inclusi reagenti, solventi ed eccipienti utilizzati nei prodotti finiti.

La contaminazione da materiali di partenza e materie prime provenienti dal fornitore pone particolari difficoltà perché un produttore di principio attivo il cui processo di produzione non è soggetto alla formazione di nitrosamina potrebbe non essere consapevole del rischio che tali impurezze siano già presenti.

Si prega di fare riferimento al [rapporto pubblico di valutazione](#) per la rivalutazione dei [sartani secondo l'articolo 31](#).

Richiesta di rivalutazione

In conformità all'opinione del CHMP secondo l'articolo 5(3) del Regolamento (CE) n. 726/2004 sulla presenza di impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmaceutici prodotti mediante sintesi chimica, e a titolo precauzionale, i titolari di AIC devono revisionare i propri processi di fabbricazione per identificare e, qualora riscontrate, mitigare il rischio della presenza di impurezze nitrosamminiche.

I titolari AIC devono collaborare con i produttori dei principi attivi e dei prodotti finiti al fine di rivalutare i processi di fabbricazione dei principi attivi e dei prodotti finiti rispetto alle disposizioni per prevenire la formazione di nitrosamine nonché la contaminazione o la contaminazione crociata, tenendo conto anche della loro conoscenza dei processi di fabbricazione così come delle potenziali fonti di impurezze nitrosamminiche sopra descritte.

Si ricorda che i titolari AIC dei medicinali a base di sartani con un anello di tetrazolico inclusi nella recente revisione secondo l'articolo 31 devono attuare le raccomandazioni della revisione entro i termini stabiliti nelle rispettive [Decisioni della Commissione](#).

Per i medicinali che contengono principi attivi diversi dai sartani con anello tetrazolico, devono essere seguiti i passaggi riportati di seguito:

Step 1 Valutazione del rischio: i titolari AIC devono effettuare una valutazione del rischio dei propri medicinali a base di principi attivi prodotti mediante sintesi chimica. I titolari AIC, insieme ai produttori dei principi attivi e dei prodotti finiti sono tenuti a effettuare valutazioni del rischio in base ai principi di gestione del rischio per la qualità, come indicato nella linea guida ICH Q9. Devono essere applicati i principi descritti nella linea guida ICH M7 in relazione alla valutazione tossicologica, per processi di fabbricazione dei principi attivi devono essere attuate strategie di strategia di controllo e modifiche dei processi produttivi.

I titolari AIC devono dare una priorità ai prodotti in modo tale da stabilire la sequenza cui i loro medicinali dovranno essere valutati. I fattori che possono essere presi in considerazione sono indicati nel documento di domande e risposte dedicato¹. Per i prodotti identificati come altamente prioritari, la valutazione del rischio deve essere effettuata immediatamente.

La valutazione del rischio di tutti i prodotti deve essere conclusa al più tardi entro 6 mesi dalla pubblicazione della presente notifica. I titolari AIC devono informare le autorità competenti interessate quando la valutazione del rischio è conclusa. Non è necessario presentare alle Autorità i documenti di valutazione del rischio, ma devono essere resi disponibili su richiesta. Se viene identificato un rischio di presenza di nitrosammine a seguito della valutazione, il titolare AIC deve passare allo step 2 (vedere di seguito).

Step 2 Test di conferma: nel caso in cui venga identificato il rischio di presenza di nitrosammine a seguito della valutazione del rischio, i test di conferma devono essere eseguiti utilizzando metodi opportunamente validati e sensibili in conformità alla prioritizzazione derivante dalla valutazione del rischio condotta nello step 1. I prodotti identificati come altamente prioritari devono essere testati il prima possibile. I test di conferma di tutti i medicinali identificati come a rischio di presenza di nitrosammine e la presentazione delle necessarie modifiche alle autorizzazioni alla fabbricazione devono essere conclusi al più tardi entro 3 anni dalla pubblicazione della presente notifica o precedentemente se altrimenti giustificato.

I titolari AIC devono informare immediatamente le autorità competenti se i test confermano la presenza di un'impurezza nitrosamminica indipendentemente dalla quantità rilevata.

Step 3 modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio: i titolari AIC devono tempestivamente presentare una variazione per introdurre le eventuali modifiche necessarie, come la modifica del processo di fabbricazione o le modifiche delle specifiche del prodotto.

In tutti gli step, le tempistiche devono essere abbreviate e le autorità immediatamente informate se i risultati indicano un rischio immediato per la salute pubblica.

Ulteriori chiarimenti sulla richiesta di rivalutazione sono disponibili nel relativo documento di Domande e risposte: "Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine".

¹ Per ulteriori dettagli fare riferimento al documento di domande e risposte su "Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine".