



NITROSAMMINE a che punto siamo

AFI e Aschimfarma hanno valutato le normative di riferimento per fare il punto della situazione sulle attività in corso presso i titolari Aic relative alla valutazione del rischio di presenza di nitrosammine nei medicinali

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali per uso umano devono valutare il rischio di presenza di nitrosammine nei loro prodotti e, se necessario, adottare adeguate misure di riduzione del rischio di contaminazione. Le autorità regolatorie hanno richiesto quanto sopra a seguito del ritrovamento di impurità di nitrosammine in principi attivi impiegati per la

fabbricazione di medicinali. Le nitrosammine sono infatti un gruppo di sostanze di cui è nota la cancerogenicità.

AFI ha attivato un Gruppo di lavoro per condividere e formulare un approccio comune per soddisfare questa particolare richiesta, evidentemente collegata alla qualità e alla sicurezza dei prodotti fabbricati. Questa "task force", operativa dal novembre 2019, è stata organizzata con una metodologia di condivisione delle informazioni innovativa e culturalmente stimolante: un forum virtuale ospitato sul sito dell'AFI (<http://www.afiscientifica.it/gruppi-di-studio/nitrosammine-nei-prodotti-farmaceutici/>). In seguito è stato organizzato un seminario virtuale (*Webinar*), in collaborazione con Aschimfarma, per valutare le normative di riferimento e per fare il

Quadro regolatorio/linee guida/note

14 febbraio 2019

Documento Ema: "Assessment report. Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group" [Ema/217823/2019]

13 settembre 2019

Documento Ema: "Ema to provide guidance on avoiding nitrosamines in human medicines" [Ema/500009/2019]

26 settembre 2019

Documento Ema: "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders" [Ema/189634/2019]

Documento Ema: "Ema advises companies on steps to take to avoid nitrosamines in human medicines" [Ema/511347/2019]

Documento Ema: "Questions and answers on 'Information on nitrosamines for marketing authorisation holders'" [Ema/Chmp/428592/2019]. Trattasi di prima versione.

Ottobre 2019

Documento CMDh: "Practical guidance for marketing authorisation holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines".

Informazioni per Marketing authorization holders si trovano al seguente indirizzo web: <https://www.hma.eu/620.html>

11 novembre 2019

Documento Ema (versione lingua italiana): Domande e risposte su "Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine" [Ema/Chmp/428592/2019 Rev. 1]

Dicembre 2019

SwissMedic richiede il controllo della presenza di nitrosammine nei sartani; riferimento alle monografie della Ph. Eur (<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/legal/farmacopea/informazioni-importanti/kontrolle-von-nitrosamin-in-sartanen.html>)

6 febbraio 2020

Pagina web sito Edqm "The Edqm's response to nitrosamine contamination".

La pagina include le ultime notizie per controllare le impurità di nitrosamina.

La pagina offre una panoramica su:

- Contaminazione da nitrosammine in breve
 - Strategia della Ph. Eur.
 - Azioni sui Cep
 - Strategia di campionamento e metodiche di test
 - Novità Edqm suddivise per data!
- <https://www.edqm.eu/en/edqms-response-nitrosamine-contamination>

02 marzo 2020

Documento Efpia "Addressing the potential formation of N-Nitrosamines impurities in human medicinal products with chemically synthesized active pharmaceutical ingredients: Industry actions and recommendations".

Il documento si occupa della potenziale formazione di impurità di N-nitrosammine e della necessità di comprendere l'impatto di questo problema sulla qualità e la sicurezza dei medicinali.

Inoltre, il documento chiede di produrre documentazione comprensibile, incentrata sul potenziale rischio per i pazienti e, inoltre, per ridurre al minimo l'onere sia per l'industria che per le autorità.

Il documento cita il fatto che i test di conferma dovrebbero essere condotti solo su prodotti rappresentativi in cui è stato identificato un rischio significativo.

Viene sottolineato che gli standard cGMP attualmente esistenti sono adatti e non devono essere modificati.

3 marzo 2020

Documento Ema: "Update on nitrosamines in EU medicines" [Ema/105779/2020].

Aggiornamento per informare che si stanno indagando le ragioni per le quali una nitrosammina denominata N-nitrosodimetilammina (NDMA) sia stata riscontrata in alcuni lotti di ranitidina e medicinali a base di metformina.

Marzo 2020

Position paper Efpia: "Efpia position with respect to safety related aspects of Ema and Health Canada requests for N-nitrosamine evaluations".

Efpia chiede che alcune domande e risposte specifiche vengano aggiunte alla linea guida ICH M7 (R1) attualmente in fase di revisione. Viene inoltre pubblicato un questionario Ipec con riferimento ai requisiti Ema su come possono essere indagati gli eccipienti farmaceutici per effettuare

la valutazione del rischio da parte dei produttori di prodotti farmaceutici/titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.

25 marzo 2019

Ema decide causa pandemia di Sars-Cov-2 di prorogare il termine per completare la fase 1 (valutazione del rischio) della revisione dei processi di fabbricazione, come descritto nelle informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, al 1° ottobre 2020.

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

27 marzo 2020

Documento Ema: "Questions and answers on 'Information on nitrosamines for marketing authorisation holders'"

(Ema/Chmp/428592/2019 Rev. 3).

Aggiornamento del documento relativo alle domande e risposte

02 aprile 2020

Fda richiede il richiamo di tutti i prodotti di ranitidina dal mercato

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>

07 aprile 2020

Ph. Eur avvia una consultazione pubblica su un nuovo capitolo generale per l'analisi delle N-nitrosammine

<https://www.edqm.eu/en/news/ph-eur-launches-public-consultation-new-general-chapter-analysis-n-nitrosamines>

21 aprile 2020

SwissMedic pubblica i requisiti per le nuove autorizzazioni o le autorizzazioni attualmente in corso per i medicinali prodotti contenenti Api sintetizzati chimicamente "Valutazione della potenziale presenza di nitrosammine nell'ambito delle nuove omologazioni"

https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/medicamenti-per-uso-umano/authorisations/informazioni/bewertung_potentieller_nitrosamine_nas.html

23 aprile 2020

SwissMedic si allinea a Ema per posticipare la fase 1 di valutazione del rischio.

TABELLA 1 - NITROSAMMINE CANCEROGENICHE

N-NITROSAMMINE CARCINOGENICHE	CAS N	LIMITI (NG/DAY)
NDEA (N-Nitrosodiethylamine)	55-18-5	26,5
NDIPA o DIPNA (N-Nitroso-di-isopropylamine)	601-77-4	26,5
EIPNA (N-nitrosoethylisopropylamine)	16339-04-1	26,5
NMEA (N-Nitroso-methylethylamine)	10595-95-6	26,5
NDMA (N-Nitrosodimethylamine)	62-75-9	96
NMBA [4-(methyl)(nitroso)amino]butanoic acid]	61445-55-4	96
NMPA (N-nitrosomethylphenylamine)	614-00-6	34,3
NMOR (N-Nitrosomorpholine)	59-89-2	109
NPYR (N-Nitrosopyrrolidine)	930-55-2	679
NPIP (N-Nitrosopiperidine)	100-75-4	1300
NDELA (N-nitrosodiethanolamine)	1116-54-7	3170
MNPZ (mono-N-Nitrosopiperazine)	5632-47-3	8780
DNPZ (di-N-Nitrosopiperazine)	140-79-4	3600

[Fonte: Giovanni Palio (Menarini). Webinar Nitrosammine: dove siamo. AFI e Aschimfarma fanno il punto della situazione" – 9 aprile 2020]

punto della situazione sulle attività in corso presso i titolari Aic e tutte le parti interessate. L'articolo presente vuole riassumere la situazione e cercare di porre all'attenzione gli aspetti più rilevanti e interessanti emersi dall'esperienza del Gruppo di lavoro e dal *webinar*.

La situazione normativa

Il ritrovamento, nel giugno 2018, di una nitrosammina, la N-nitrosodimetilammina (NDMA), in un medicinale antiipertensivo appartenente alla classe dei sartani, ha avuto un impatto enorme a livello dell'industria farmaceutica.

Il principio attivo era sintetizzato da un sito di produzione cinese; la NDMA è stata rilevata come impurità nel prodotto finale a seguito di un cambiamento nel processo di sintesi.

Successivamente è stata rilevata un'altra nitrosammina, la N-nitrosodietilammina (NDEA) anche in altri sartani di altri produttori di API. Ad aprile 2019, inoltre, l'NDMA è stata trovata in

SEPPIC

**Pharmaceutical
Excipients**

Excipients are our business, health is our commitment.



INJECTABLE



ORAL



TOPICAL

SEPPIC at a glance...



A global network of over **80 distributors and agents**



4 CTSC: Customers Technical Service Centers



700 employees in 14 countries including approximately 100 researchers

Contact:

Giampiero MALIZIOLA
giampiero.maliziola@airliquide.com
Tel: **+39 366 6143241**

SEPPIC Italia

Via Giacomo Quarenghi
27 – 20151 Milano

Visit our new website!
www.seppic.com



alcuni lotti del principio attivo pioglitazone, usato per il trattamento del diabete. E, ancora, un'impurità di nitrosammina è stata rilevata in lotti di ranitidina sintetizzata da un produttore indiano. Questi eventi hanno innescato principalmente richiami di prodotti, anche volontari, in oltre 23 Paesi, richieste da parte delle autorità a tutti i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali di valutazioni di quanto prodotto e, infine, revisioni delle normative. In funzione dei risultati delle indagini sulle cause della contaminazione, i produttori di questi principi attivi hanno dovuto rivedere i loro processi di fabbricazione per eliminare o ridurre al minimo questo tipo di impurità. Come è anche possibile rilevare dalla tabella 1 che riassume il quadro delle direttive e linee guida emanate dalle varie agenzie regolatorie, le principali richieste si possono in questo modo riassumere come di seguito indicato. Quando la valutazione del rischio indica che esiste la possibilità di formazione o contaminazione da

nitrosammine (fase 1), opportuni test analitici devono essere eseguiti il più rapidamente possibile, comunque entro il 26 settembre 2022 (fase 2). A seguito dell'emergenza Sars-Cov-2 e alle conseguenti restrizioni messe in atto per far fronte alla relativa pandemia, è stato concordato a inizio aprile 2020 di estendere al 1° ottobre 2020 la scadenza per il completamento della fase 1 di valutazione del rischio, inizialmente prevista per il 26 Marzo 2020. I titolari di Aic sono comunque tenuti a informare immediatamente l'autorità regolatoria competente nel caso si confermi la contaminazione da nitrosoammine di un proprio prodotto, allo scopo di mettere in atto con tempestività tutte le necessarie misure di prevenzione del rischio per i pazienti. Entro il 26 settembre 2022 si richiede inoltre che vengano trasmesse le eventuali variazioni alle Aic che si rendessero necessarie per diminuire o eliminare il rischio di formazione o contaminazione da nitrosammine.



**INFORMED DECISIONS
FOR BETTER PROCESS**
our company, **your safety**

*A ship is always safe at shore
But it's not what it's built for*
Albert Einstein

otm
consulting

www.ptm-consulting.it


iqrm
Integrated Quality
Risk Management


qbd
Quality by Design
Product & Process Optimization


tta
Technology Transfer
Accelerator


vqms
Validation Quality
Manufacturing Support


di&csv
Data Integrity & Computer
System Validation


md&cp
Medical Device
& Combination Product



ACHIEVE COMPLIANCE

All our services



PQE GROUP
GLOBAL QUALITY SOLUTIONS

pqegroup.com
info-service@pqegroup.com

FOLLOW US ON:

**FRONT END
BACK END**
SERVICE MODEL

DO YOU NEED TO ASSURE BUSINESS CONTINUITY?
CHOOSE **PQE GROUP**, OUR REMOTE AND VIRTUAL
SERVICE MODEL TO GUARANTEE **GXP COMPLIANCE**
DURING **GEOPOLITICAL EMERGENCIES**.

PRODUZIONE

Analisi di rischio per priorità di valutazione

Per definire le priorità nella valutazione di rischio per i propri prodotti, le aziende possono prendere in considerazione vari fattori. Tra questi, la dose massima giornaliera, 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 dovrebbero avere la priorità.

La tecnica di valutazione del rischio che potrebbe essere più idonea sia a definire la priorità di valutazione, sia a identificare e misurare i fattori che determinano la potenziale formazione di nitrosamine (vedi fase 1 più avanti) è la FMEA/FMECA; la linea guida Ema citata nel quadro regolatorio non indica delle preferenze, ma suggerisce genericamente di usare i principi di gestione del rischio come indicato nel documento nella linea guida ICH Q9 [Quality risk management, settembre 2015]. È quindi responsabilità e scelta dell'azienda adottare la tecnica più idonea per effettuare questa valutazione, nelle sue diverse fasi.

La tecnica FMEA/FMECA è però, come comunemente condiviso, quella che più ha il vantaggio di valutare in modo analitico tutti i campi di indagine, grazie alla necessità di team interdisciplinari, per definire priorità e focalizzare gli sforzi sui fattori critici rilevati, sempre in relazione alla sicurezza per il paziente.

Fase 1

La valutazione della possibile contaminazione deve essere attuata a livello di prodotto finito, prendendo in considerazione il potenziale contributo di tutte le sue componenti (principio attivo, eccipienti e contenitore primario) nonché della possibile formazione di nitrosoammine nel corso del processo produttivo e della conservazione del prodotto per tutto il suo periodo di validità.

Nel campo della produzione di principi attivi, la formazione di nitrosoammine è uno dei possibili processi secondari e indesiderati. Perché si possano formare nitrosoammine, in linea generale, devono essere presenti un'ammina organica secondaria o terziaria e un agente nitrosante, i quali devono essere nella condizione di poter reagire tra loro. È importante anche valutare anche l'apporto degli eccipienti e di tutti i materiali di confezionamento primario, nonché l'impatto di gomme o silicani sugli impianti che vanno a

contatto con il prodotto. Sebbene questi materiali siano selezionati con una qualità adeguata per poter entrare a contatto con i prodotti, è opportuno richiedere ai fornitori una valutazione in tal senso per fare le opportune considerazioni.

I titolari Aic devono garantire, tramite “*quality agreement*” e/o opportuni questionari, che loro stessi e il titolare dell’autorizzazione alla fabbricazione abbiano accesso alle informazioni dei produttori di Api, di eccipienti e di contenitori primari in merito alla potenziale presenza o formazione di nitrosoammine nei materiali forniti.

Fase 2

Se dall’analisi di fase 1 emerge un rischio di formazione di nitrosammine non trascurabile, è necessario procedere alle verifiche analitiche e, se confermata la presenza di impurità di questo tipo, elaborare un opportuno piano di azioni correttive e preventive (*Capa, Corrective actions, preventive actions*) per presentare, in conclusione, le variazioni necessarie alle autorità entro la tempistica prevista.

La valutazione analitica è da considerare anche in caso di carenza o mancanza di informazioni ricevute dai fornitori; in questi casi è possibile eseguire un’analisi di *screening* delle nitrosammine principali, ricercando quelle più comuni rilevate o impiegando metodi analitici adatti a identificare il gruppo nitroso, per poi procedere, dopo lo *screening* suddetto e i relativi riscontri, ad applicare una metodica specifica e convalidata come richiesto dalla normativa.

I risultati ottenuti nel *risk assessment* hanno un impatto sull’impostazione analitica da adottare.

L’autorità americana (Fda) ha riconosciuto che i metodi analitici inizialmente raccomandati per valutare i livelli di NDMA nei composti appartenenti alla classe dei sartani non avrebbero funzionato bene con quelli a base di ranitidina; infatti è stata osservata la possibilità di formazione di artefatti analitici, con valutazioni quindi errate sui livelli finali di contaminanti.

NDMA (e NDEA) non sono i soli composti a essere potenzialmente presenti come impurità tossiche. A seconda del processo di fabbricazione utilizzato, altre nitrosammine potrebbero essere potenzialmente presenti nei medicinali. Nella tabella a pag.124 sono riportate le nitrosammine carcinogeniche la cui presenza è relativamente probabile, tenendo conto che le ammine precursori possono essere intermedi o impurezze di degradazione dei principi attivi.



FILLING AND CLOSING MACHINES

With puck conveyor for easy change format

ALSYSTEMS S.r.l.

Via Borromeo, 196 - 50026
San Casciano in Val di Pesa - FIRENZE – ITALIA
Tel. +39 055 8290501 Fax +39 055 8229985
info@alsystems.it - www.alsystems.it



Figura 1 - processo di valutazione richiesto da Ema

FASE 1

1° ottobre 2020
Analisi del rischio

FASE 2

26 settembre 2022
Analisi chimiche sui prodotti identificati a rischio

FASE 3

26 settembre 2022
Variazioni regolatorie

Ai fini della di quantificazione delle impurezze, uno dei primi passaggi è la verifica della loro volatilità o meno per scegliere una tecnica strumentale di gascromatografia-spettrometria di massa (GC-MS) o cromatografia liquida-spettrometria di massa (LC-MS). Le analisi devono essere eseguite tenendo conto della possibilità, molto più reale in caso di tecnica gascromatografica, di rilevare falsi positivi a causa della possibile instabilità delle molecole alle temperature di esecuzione delle analisi. Un altro aspetto di cui tenere conto è la selettività del metodo analitico. Per quanto riguarda i limiti di accettabilità, dato l'alto numero di Api e di prodotti finiti coinvolti, l'autorità europea ha dichiarato che sono in fase di valutazione i limiti di accettabilità

stessi delle nitrosammine per uso a lungo termine per medicinali non appartenenti alla classe dei sartani.

È importante sottolineare che i limiti dipendono dal dosaggio e non dalla classe terapeutica, tuttavia l'invito è adottare l'approccio delineato nelle linee guida ICH M7 [*Assessment and control of Dna reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk*] e seguire i principi descritti per la valutazione tossicologica per i sartani. Le dosi massime di nitrosammine (NDMA e NDEA) che possono essere contenute nei prodotti devono essere rigorosamente rispettate. In ogni caso, i titolari di Aic devono informare le autorità competenti se viene riscontrata la presenza di una nitrosammina in un medicinale, indipendentemente dalla quantità rilevata.

Fase 3

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio che accertano la necessità di modifiche nel loro processo di fabbricazione e/o formulazione del prodotto, hanno l'obbligo di valutare la tipologia di variazione appropriata e presentarla nei termini richiesti. La domanda di variazione deve contenere informazioni sulle modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio [modulo 3 (3.2.S e 3.2.P), l'*Active substance master file* (Asmf) o i certificati di conformità alla Farmacopea europea (Cep)] al fine di modificare il metodo di fabbricazione o di controllo del principio attivo e/o del prodotto finito. Nel documento EMA/CHMP/428592/2019 "*Information on nitrosamines for marketing*

CONCEZIONI COSTRUTTIVE PERFORMANTI

Laboratori di ricerca, di analisi, di produzione : affidate i vostri spazi ad un esperto. Dagard vi accompagna in ogni tappa del vostro progetto, dalla consulenza alla realizzazione del vostro ambiente a contaminazione controllata.



DAGARD

Costruiamo il vostro ambiente a contaminazione controllata

SOLUZIONI PERSONALIZZATE

Una gamma completa di prodotti (pareti, controsoffitti, porte, vetrate e accessori) e di servizi (preventivazione, progettazione, installazione, post-vendita,...).

authorisation holders” viene fornito un elenco non esaustivo delle variazioni necessarie per garantire una strategia di controllo in caso di presenza confermata di nitrosammine.

Considerazioni finali

L'esperienza maturata nell'ambito del gruppo di lavoro AFI è confermata dalle considerazioni fatte in occasione del recente *webinar* e consente alcune considerazioni generali di seguito riassunte:

- la necessità di eliminare e/o ridurre questo particolare tipo di impurità dai prodotti, richiede che le Industrie interessate (produttori di materie prime e di medicinali) e le autorità regolatorie lavorino in stretta cooperazione per garantire che i rischi reali siano identificati e correttamente gestiti.
- La situazione di continua evoluzione delle conoscenze e delle esperienze (si pensi ad esempio agli aspetti analitici e agli aspetti tossicologici) implica un costante aggiornamento e scambio

di informazioni fra le parti, comprese le autorità regolatorie. Infatti, la complessità della valutazione del rischio, dal punto di vista sia del numero di attori coinvolti (produttori di *“starting material”*, solventi, Api, eccipienti, contenitori primari, medicinali e titolari Aic, quali ultimi responsabili) sia delle competenze e delle discipline necessarie (chimica organica e inorganica, analitica, tossicologia, aspetti regolatori ecc.) richiede una consapevolezza che deve portare a una collaborazione sempre più costante e profonda. Pertanto, la comunicazione fra le parti interessate deve consentire una valutazione corretta del rischio di contaminazione. Ciò è possibile solo quando tutti sono consapevoli del problema e collaborano attivamente.

Afferenze degli autori

Giovanni Martinetti (AFI / Farmaceutici Formenti Grünenthal)

Alessandro Regola (AFI)

SPECIALISTI NEL TRATTAMENTO POLVERI

Da oltre 100 anni, grazie a innovazione tecnologica e una struttura organizzativa orientata alla piena soddisfazione del cliente, siamo un punto di riferimento nella **progettazione e realizzazione di impianti di macinazione, micronizzazione e contenimento per l'industria chimico farmaceutica.**

Pronti a ogni nuova sfida, affrontiamo il futuro su basi solide mettendo a disposizione know how, affidabilità ed efficienza maturate nel corso della nostra lunga storia aziendale.

