

26 Settembre 2019
EMA/511347/2019

L'EMA fornisce indicazioni alle aziende sugli step da seguire per evitare la presenza di nitrosammine nei medicinali per uso umano

Il Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'EMA (CHMP) sta richiedendo a titolo di precauzione che i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) dei medicinali per uso umano a base di principi attivi prodotti per sintesi chimica revisionino i propri medicinali per la possibile presenza di nitrosammine e testino tutti i prodotti a rischio. In caso le nitrosammine siano rilevate in qualunque medicinale di cui detengono l'AIC, i titolari devono informare prontamente le autorità in modo che possano essere intraprese le appropriate azioni regolatorie.

Un [avviso](#) a tal riguardo viene inviato ai titolari AIC con informazioni sulle azioni che dovranno intraprendere. Un documento di [domande e risposte](#) è disponibile anche sul portale web dell'EMA.

I titolari AIC hanno la responsabilità di garantire che ogni lotto di prodotto finito sia di qualità soddisfacente, compresi i principi attivi e gli altri componenti utilizzati nella produzione. Devono tenere conto delle linee guida pubblicate insieme alla conoscenza dei processi di fabbricazione dei loro prodotti e di tutte le altre evidenze scientifiche pertinenti.

Step che le aziende devono seguire

- Valutare la possibilità della presenza di nitrosammine in ogni medicinale interessato entro 6 mesi
- Stabilire una priorità per le valutazioni, iniziando dai medicinali per i quali è più probabile il rischio di contenere nitrosammine
- Tenere in considerazione le evidenze derivanti dalla revisione dei sartani condotta dal CHMP
- Notificare alle autorità il risultato delle valutazioni del rischio
- Testare i prodotti a rischio di contenere qualsiasi nitrosammina
- Riportare immediatamente alle autorità il rilevamento di nitrosammine
- Applicare le modifiche necessarie alle autorizzazioni all'immissione in commercio per gestire il rischio derivante dalla presenza di nitrosammine
- Completare tutti gli step in 3 anni, dando priorità ai prodotti a rischio elevato



Le nitrosammine sono classificate come probabili cancerogeni per l'uomo, il che significa che un'esposizione a lungo termine al di sopra di determinati livelli può aumentare il rischio di cancro. Esse sono presenti in alcuni alimenti e nelle forniture di acqua potabile, e laddove sono state riscontrate in medicinali il rischio di sviluppare il cancro era [basso](#).

Sebbene non ci si attenda che le nitrosammine si formino durante il processo di fabbricazione della maggior parte dei medicinali a base di principi attivi prodotti per sintesi chimica, è importante che tutte le aziende che non lo abbiano già fatto adottino le opportune misure precauzionali, se necessario, in linea con le raccomandazioni della [revisione dei sartani](#) recentemente conclusa.

L'EMA continuerà a lavorare a stretto contatto con le autorità nazionali, l'[EDQM](#) e i partner internazionali per garantire che le aziende adottino misure adeguate per prevenire la presenza di impurezze nitrosamminiche nei propri medicinali.

Nel frattempo, il CHMP continuerà a valutare le conoscenze scientifiche disponibili sulla presenza di nitrosammine nei medicinali e fornirà indicazioni alle autorità regolatorie sulle azioni da intraprendere in caso di rilevamento di nitrosammine nei medicinali da parte delle aziende.

Si raccomanda ai pazienti e agli operatori sanitari di continuare a usare i medicinali come di consueto tenendo conto delle raccomandazioni contenute nelle informazioni del prodotto.

Note

- La guida del CHMP fa seguito a una richiesta del direttore esecutivo dell'EMA ai sensi [dell'articolo 5 \(3\) del Regolamento \(CE\) n. 726/2004](#), che consente al CHMP di formulare un'opinione su qualsiasi questione scientifica relativa alla valutazione dei medicinali per uso umano.
- La guida si basa sul lavoro svolto in collaborazione con il Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - Umano (CMDh), un organismo regolatorio dei medicinali che rappresenta gli Stati membri dell'UE, Islanda, Liechtenstein e Norvegia.
- La seconda fase della procedura di cui all'articolo 5 (3) è ancora in corso. In questa seconda fase, il Comitato continuerà a valutare tutte le conoscenze scientifiche disponibili sulle impurezze nitrosamminiche e valuterà, tra le altre cose, se ampliare l'ambito della revisione includendo medicinali diversi da quelli a base di principi attivi prodotti mediante sintesi chimica.
- Per i medicinali autorizzati con procedura centralizzata saranno pubblicate sul portale EMA ulteriori informazioni. Le informazioni sui medicinali non autorizzati mediante procedura centralizzata saranno pubblicate sul [sito web del CMDh](#).

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

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, diisopropiletilammina [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 nitrosamine".

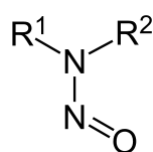
¹ Per ulteriori dettagli fare riferimento al documento di domande e risposte su "Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosamine".

19 settembre 2019
EMA/428592/2019
Agenzia Europea dei Medicinali (EMA)

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

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 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-nitrosodiiisopropilammina - 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.

Ulteriori istruzioni saranno fornite nei tempi dovuti. Successivamente, 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.