

## Lista di controllo per l'accertamento del rischio di contaminazione da N-nitrosammine

La presente lista di controllo serve come strumento di supporto per accertare **internamente** il rischio di contaminazione da N-nitrosammine del principio attivo e/o del medicamento pronto all'uso.

<b>Nome del preparato:</b>		<b>Numero di omologazione:</b>
<b>Principio attivo:</b>		
1. Produttore del principio attivo:	Nome:	Indirizzo:
2. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di Starting Materials/Intermediates) viene utilizzato il nitrito inorganico o organico?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
3. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di materie prime/prodotti intermedi) sono presenti potenziali fonti di nitriti o è ipotizzabile la contaminazione da nitriti o fonti di nitriti del materiale utilizzato, dei solventi o dei mezzi ausiliari?*	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
4. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di materie prime/prodotti intermedi) vengono utilizzati solventi riciclati?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
5. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di prodotti intermedi) vengono utilizzate parti dell'impianto (compresi i contenitori di stoccaggio) che sono «non-dedicati»?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
6. Le informazioni a vostra disposizione sul procedimento di sintesi (comprese quelle delle materie prime e dei prodotti intermedi) sono incomplete e quindi non potete rispondere a una delle domande di cui sopra?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
<p><b>Se avete risposto Sì almeno a una delle domande dalla 2 alla 6 → passare al punto 7. Altrimenti passare al punto 11.</b></p>		
7. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di prodotti preliminari/prodotti intermedi) sono utilizzate ammine secondarie o terziarie (p.es. trietilammina, diisopropilettilammina (base di Hünig = DIPEA), N-metilmorfolina (NMM), tributilammina (TBA))?	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	

8. Nella sintesi del principio attivo (compresa la produzione di materie prime/prodotti intermedi) sono presenti fonti amminiche o è ipotizzabile la presenza di ammine o fonti amminiche come impurità nei materiali utilizzati, nei solventi o nelle sostanze ausiliarie? **	Sì <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
--	---

**Se avete risposto SÌ almeno a una delle domande dalla 7 alla 8 → passare al punto 9.**  
Altrimenti passare al punto 11.

**9. Redigere una valutazione completa dei rischi per quanto riguarda la formazione e la potenziale presenza di nitrosammini nella sostanza farmaceutica finale.**  
Al suo interno devono essere affrontati almeno i seguenti aspetti:

- È chimicamente possibile che nel processo di sintesi si formino nitrosammine?
- Le nitrosammine possono essere introdotte nel processo attraverso l'immissione di sostanze (p.es attraverso solventi riciclati) o possono formarsi a seguito di una reazione collaterale?
- Quali nitrosammine potrebbero eventualmente formarsi (nome chimico della sostanza) e dove all'interno del processo (allegare diagramma di flusso).
- Se vi è la possibilità che si formino nitrosammine: effettuare una valutazione tossicologica (inserendo dati sulle quantità tollerabili e una discussione sulla possibile eliminazione nelle fasi di produzione a valle) e disporre la raccolta dei dati di analisi dei lotti (cfr. 10).

**La valutazione dei rischi deve essere redatta entro il 15.05.2020 e presentata su richiesta all'autorità («upon request»).**

**10. Si prega di analizzare un numero rappresentativo di lotti di API o di prodotti finiti per verificare la potenziale presenza di nitrosammina (valore indicativo: > 20% dei lotti commercializzati; se i lotti sono meno di 10, analizzare almeno gli ultimi tre). Per le analisi deve essere utilizzato un metodo di prova convalidato e sufficientemente sensibile.**

Per quanto riguarda la determinazione dei valori limite per le nitrosammine attualmente in discussione, come linea guida raccomandiamo di tenere in considerazione almeno le seguenti pubblicazioni. In generale, seguire le ultime comunicazioni pubblicate sul sito dell'EMA.

- *Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders"* (EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 1 European Medicines Agency)
- *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities* (EMA/248364/2019)

**Gli esami analitici sulla contaminazione da nitrosammina devono essere effettuati entro il 15.11.2021 e i risultati di tali analisi devono essere presentati su richiesta all'autorità («upon request»).**

\* Ad esempio, nitrati + agente riducente, HNO<sub>3</sub> + metalli riducenti, urea/ammonio + ipoclorito/cloro

\*\* Ammidi, solventi ammidici come N, N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, N-metilpirrolidone)

---

## Notifica a Swissmedic in caso di risultato positivo del test:

se, sulla base della valutazione dei rischi («risk assessment»), sono stati effettuati esami analitici ed è stata riscontrata una contaminazione da nitrosammine al di sopra del valore limite, tale vizio di qualità deve essere **immediatamente** comunicato a Swissmedic.

Per la notifica inserire i dati corrispondenti nelle righe da 11 a 14 e trasmettere il tutto a Swissmedic insieme agli altri documenti.

11. Titolare dell'omologazione (nome, indirizzo)	
12. Indirizzo e-mail/ numero di telefono per eventuali domande:	
13. Allegati:	
14. Data/firma del responsabile tecnico:	