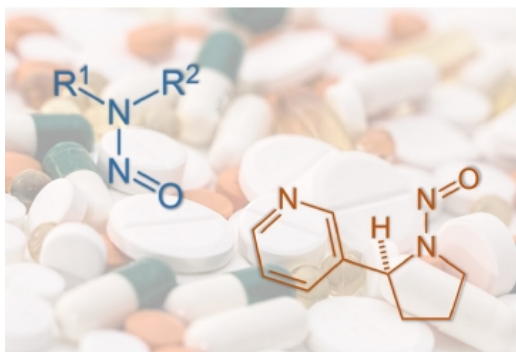




Associazione Farmaceutici Industria  
Società Scientifica



## NITROSAMMINE: DOVE SIAMO. AFI ED ASCHIMFARMA FANNO IL PUNTO DELLA SITUAZIONE

**GIOVEDÌ 9 APRILE - ORE 9:30/12:30**

### Q&A

| Domanda  | Risposta  |
|--|---|
| Se testiamo in ingresso la trietanolanmina e trovo un contenuto inferiore a 24 ppb, dobbiamo comunque passare alla fase 2?   | Dipende dall'esito del risk assessment sul prodotto finito.<br>Il limite della dietanolammina nella TEA è 0,5% eq. a 5000 ppm. Alcuni eccipienti (es.amido pregelatinizzato e sodio amido glicolato) possono contenere circa 5-6 ppm di nitriti. Pertanto non si può escludere a priori che durante la stabilità del prodotto finito si possa formare la n-nitrosodietanolammina in quantità ben superiori al limite della Ph.Eur. Lo stesso vale per gli API che contengono ammine secondarie molto reattive (es. Diclofenac dietilammina).  |
| Nell'azoto gassoso utilizzato come inertizzante possono essere presenti impurezze nitrosanti?  | E' descritto in letteratura che gli ossidi di azoto possono, in determinate condizioni, agire da nitrosanti.<br>Una valutazione di rischio basata sugli attributi di qualità dell'azoto impiegato e delle condizioni di processo è utile.   |
| Un detergente/disinfettante che è una miscela di tensioattivi tra cui sali di ammonio quaternari potrebbe rappresentare una fonte di ammine e/o nitrosammine?<br><br>In un processo di cleaning in cui questo prodotto viene usato cosa potrebbe essere necessario valutare? | I Sali quaternari delle ammine organiche possono decomporre a dare ammine, prevalentemente terziarie, in condizioni drastiche.<br>Avere a disposizione le formule di struttura dei sali di ammonio contenuti nel disinfettante permette di ipotizzare la presenza di eventuali nitrosoammine nel tensioattivo di partenza.<br><br>Sulla base delle condizioni di processo (dopo cleaning) è possibile valutare sia se il sale di ammonio è stabile e sia se è presente un nitrosante. Se il sale di ammonio non è stabile nelle condizioni di processo ed è presente un nitrosante è possibile avere formazione di nitrosoamine |
| Come la temperatura di reazione influenza la formazione di nitrosamine?  | In via del tutto generale, la cinetica di qualunque reazione chimica è influenzata dalla temperatura. Nel caso specifico delle nitrosoamine, in letteratura sono riportati esempi di formazione a -78°C; intorno agli 0°C e a 25°C, dipende dalla molecola nitrosata, dal solvente di processo e dal nitrosante.<br>Con certezza si può affermare che la formazione delle nitrosoamine NON è correlata a processi di stress termico delle sostanze  |
| Le nitrosammine sono soggette a degradazione termica (esempio distillazione)   | Le nitrosoammine di ammine secondarie sono molecole generalmente stabili. La stabilità intrinseca però va valutata caso per caso in funzione della struttura della molecola.<br>Sulla base della letteratura NON si può concludere che in qualunque situazione, un processo di distillazione porti a completa degradazione di qualunque tipo di nitrosoammine. Uno studio fate and purge dedicato   |

|  |  |
|--|--|
|  | allo step di distillazione potrebbe essere utile in ottica di una possibile strategia di controllo.  |
| Per nitrosare un'ammina secondaria in ambiente neutro o leggermente acido che temperatura sarebbe necessaria? o non è possibile prescindere della temperatura?   | I nitriti inorganici in ambiente acquoso neutro o leggermente acido (pH>3) non sono in grado di nitrosare le ammine, indipendentemente dalla temperatura.  |
| In caso di sintesi di API per via fermentativa (lieviti e batteri) ci sono casi di formazione di nitroso-ammine?   | In via del tutto generale, una nitrosazione di tipo "chimico" presupporrebbe la presenza di nitriti a pH < 3. Se queste condizioni si possono rinvenire nel processo fermentativo, non si può escludere la formazione di nitrosoammine.  |
| L'azoto dell'ammide non è troppo acido per poter essere nitrosato?   | No, come anche riportato in letteratura. Riferimenti bibliografici: Castro et al., <i>J.Chem.Soc., Perkin Trans. 2</i> , <b>1986</b> , 1725  |
| Può esserci formazione di nitrosammine su prodotti finiti nel corso della loro shelf life?   | E' riportato in letteratura il caso della ranitidina.<br>In via generale, deve esserci il nitrosante perché la nitrosazione avvenga.   |
| L'uso di acido nitrico nel processo di pulizia delle apparecchiature o degli impianti potrebbe portare alla formazione di ammine?  | L'acido nitrico è un agente nitrante, che può in particolarissime condizioni fungere da nitrosante (per esempio in presenza di anidride acetica).<br>Se dopo cleaning, l'equipment è lavato con acqua PW fino a neutralità, il rischio diventa molto basso, ma presente, solo se nel processo successivo, fatto nelle stesse macchine bonificate, si usa anidride acetica e si hanno ammine secondarie. Se non si usa anidride acetica, il rischio è ulteriormente ridotto.  |
| I closures primari plastici sottoposti a sterilizzazione possono dare nitrosammine?  | E' importante la valutazione dei materiali e dei loro additivi, come per il confezionamento primario di API.   |
| E' determinante il rispetto di una stechiometria tra ammina secondaria e nitrosante per osservare la formazione di nitrosammine?   | Nel campo della produzione di API, la formazione di impurezze nitrosoamminiche è uno dei possibili processi secondari e indesiderati rispetto a quanto si vuole realizzare. Conseguentemente non è la stechiometria che guida il processo di formazione, ma quale è l'agente limitante tra l'ammina secondaria e l'agente nitrosante.  |
| Cosa potete rispondere a riguardo che è nostra esperienza che le valutazioni teoriche sul purging di impurezze genotossiche sono considerate dagli enti regolatori solo a seguito della determinazione analitica?  | La linea guida ICH M7 prevede il solo ricorso alla valutazione di purging come elemento di valutazione purchè tale valutazione sia scientificamente robusta:<br><i>"For Option 4 approaches where justification based on scientific principles alone is not considered sufficient, as well as for Option 3 approaches, analytical data to support the control approach is expected."</i><br>Quando una giustificazione scientifica non è considerata sufficiente? C'è indubbiamente un margine di discrezionalità negli Enti Regolatori nel valutare i dati, ma vi sono alcuni processi in cui la robustezza scientifica del purging è innegabile: ad esempio processi con molti step dopo la possibile formazione di nitrosammina, in cui avvengono delle reazioni le cui condizioni distruggerebbero ogni possibile traccia, per esempio ossidazioni o riduzioni. Il purging non è uno strumento universale, ma in molti casi è utile per evitare un lavoro analitico che certamente non porterebbe a nulla.<br>Anche in questo caso può aiutare l'analisi del rischio e la giustificazione delle scelte adottate in base al proprio processo. |
| Si è avuta evidenza che a seguito della presenza di nitrito di sodio/agente nitrosante e ammina nel processo API, il calcolo del purging factor sia stato sufficiente a scongiurare l'analisi e la verifica che non ci siano in effetti nitrosammine nell'API? | Si, Teasdale ha dimostrato l'applicazione del purging factor alla valutazione del Candesartan, un sartano con una via di sintesi diversa rispetto al Valsartan.<br>In tale valutazione il calcolo del purging factor, fatta con un software computazionale, esclude la presenza di nitrosammina su API.<br>Valutare di inserire studi nell'analisi del rischio a dimostrazione delle scelte adottate   |
| Come si può condividere la responsabilità rispetto a processi esternalizzati come ad esempio micronizzazione o sterilizzazione?  | Dipende da cosa si intende per "condivisione". La linea guida EMA dice chiaramente che la responsabilità ultima è del titolare AIC; se il titolare AIC si avvale di terzisti, deve assicurarsi, tramite Quality Agreement, che il processo condotto dai terzisti non aumenti il rischio di nitrosammine e  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>che tali terzisti abbiano condotto delle appropriate valutazioni per minimizzare questo rischio.</p>   |
| <p>I fornitori di API non forniscono molte informazioni su processo o sul Risk assessment che hanno svolto, e conseguentemente sulle possibili N-Nas che si possono formare. In quanto MAH dobbiamo pretendere tali informazioni?</p>   | <p>Ci deve essere un ragionevole compromesso fra informazioni contenute nella parte chiusa del DMF, note solo ai produttori e agli Enti regolatori, e informazioni pertinenti al rischio nitrosammine.</p> <p>Il titolare AIC non può pretendere che la descrizione dettagliata di tutto il processo gli venga fornita, nè può pretendere che gli venga trasmesso il risk assessment integrale, ma deve ottenere dal produttore di API un set di informazioni adeguato.</p> <p>Come base minima di scambio si può considerare il questionario IPEC, citato anche dalla linea guida APIC: il produttore di API dovrebbe fornire almeno quel questionario.</p> <p>Se il produttore di API avesse individuato un rischio potenziale di formazione di nitrosammine, sarebbe tenuto a darne immediata comunicazione al titolare AIC.</p> <p>Essenziale in questo processo, come sopra indicato, la comunicazione tra fornitore e titolare AIC. Il titolare AIC non può scaricare la responsabilità sul produttore di materia prima, ma vale anche il contrario.</p>  |
| <p>Un rischio LOW è accettabile per non proseguire con lo Step 2 o il rischio deve obbligatoriamente essere nullo?</p>  | <p>Quando si effettua un'analisi di rischio, come indicato dalla ICH Q9, non si considera mai un rischio nullo: la classificazione minima è sempre low o very low, mai nulla. Questo perché, da un punto di vista logico, un rischio zero non esiste, in nessun ambito. L'analisi di rischio per le nitrosammine segue questa logica e la tipica valutazione del risk assessment sarà quindi low/medium/high con possibili livelli intermedi.</p> <p>Diverso è come il rischio deve essere comunicato: nei template che EMA ha predisposto si ha l'opzione "no risk" che non comporta la fase 2, oppure "risk identified" che comporta la fase 2. Non sono contemplate altre terminologie. In genere, un rischio complessivo "low" nel risk assessment equivale a un "no risk" mentre un rischio "medium" o "high" dà luogo a un "risk identified". Questo criterio deve essere chiaramente indicato quando si effettua il risk assessment: nello scopo infatti deve essere definita qual'è la soglia di accettabilità al cui superamento scatta lo step 2.</p> |
| <p>E' consentito utilizzare la terminologia "Rischio trascurabile"? So che per esempio in Francia trascurabile equivale a presente</p>  | <p>Quando si effettua un'analisi di rischio, come indicato dalla ICH Q9, non si considera mai un rischio nullo: la classificazione minima è sempre low o very low, mai nulla. Questo perché, da un punto di vista logico, un rischio zero non esiste, in nessun ambito.</p> <p>L'analisi di rischio per le nitrosammine segue questa logica e la tipica valutazione del risk assessment sarà quindi low/medium/high con possibili livelli intermedi. Questo deve portare ad opportune considerazioni, magari dare priorità minore alla quantificazione delle impurità, privilegiando inizialmente i prodotti più critici.</p>   |
| <p>Alcuni additivi antistatici nel PE dovrebbero appartenere alla classe delle ammine terziarie/quaternarie. Quindi in assenza di agenti nitrosanti, sarebbero inerti. Può commentare?</p>  | <p>Bisogna prestare attenzione su diversi aspetti:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) le ammine terziarie, molto più lentamente delle secondarie, possono essere nitrosate.</li> <li>2) valutare la presenza di ammine secondarie come impurezze delle terziarie.</li> </ol> <p>In assenza di nitrosanti il problema non si pone.</p>  |
| <p>Se un fornitore di starting material non fornisce informazioni complete sulla via di sintesi dello starting material utilizzato per la produzione di un API (info su reagenti/solventi/catalizzatori/condizioni di e utilizzo di solventi recuperati) come viene gestito il risk assessment per l'API suddetto? Soprattutto se nella via di sintesi dell'API</p> | <p>Diverso è come il rischio deve essere comunicato: nei template che EMA ha predisposto si ha l'opzione "no risk" che non comporta la fase 2, oppure "risk identified" che comporta la fase 2. Non sono contemplate altre terminologie. In genere, un rischio complessivo "low" nel risk assessment equivale a un "no risk" mentre un rischio "medium" o "high" dà luogo a un "risk identified". Questo criterio deve essere chiaramente indicato quando si effettua il risk assessment: nello scopo infatti deve</p>  |

|   |   |
|---|---|
| <p>vengono utilizzati/originati agenti nitrosanti o ammine secondarie (o agenti che posso originare ammine secondarie)</p>  | <p>essere definita qual'è la soglia di accettabilità al cui superamento scatta lo step 2.</p>   |
| <p>Mi sto occupando della stesura dei Risk Assessment per conto di azienda che gestisce circa 350 tipologie di prodotti farmaceutici. Per ogni processo abbiamo deciso redigere un report valutandone le fasi produttive con approccio FMEA. Il grande problema che abbiamo riscontrato sono le dichiarazioni dei produttori, in particolare degli eccipienti, dove il 60% degli stessi non ha inviato la propria valutazione. Questo ovviamente ha comportato che la maggior parte dei report non riescono ad essere completi. Mi chiedo quindi se sia possibile, in mancanza di dichiarazione del produttore, fare un AUTOVALUTAZIONE del componente sulla base della struttura chimica, origine e quantità usata. Grazie</p> | <p>Si, è possibile fare una valutazione del rischio "in proprio". Lo stesso problema lo hanno i produttori di API nei confronti dei propri fornitori di starting material.<br/>Per fare questa autovalutazione ci si può basare su pubblicazioni di letteratura. Nel caso si sospetti che un eccipiente possa contenere delle impurezze rilevanti (es. nitrati/nitriti) si possono effettuare delle analisi mirate per verificarne i livelli effettivi.</p>   |
| <p>Quale può essere un buon purge factor ottenuto in seguito a calcolo teasdale in assenza di informazione su possibile cross contamination dal fornitore di materie prime?</p>   | <p>Se si applicano i parametri pubblicati da Teasdale, un PR <math>\geq 1000</math> è adeguato 1000 è adeguato. Il PR è il rapporto fra il purge factor calcolato e il purge factor richiesto per una determinata impurezza; nei lavori Teasdale dettaglia come effettuare questo calcolo.</p>  |
| <p>Un fornitore di materie prime per la produzione di API è tenuto a fare a sua volta un risk assessment ?</p>  | <p>La linea guida EMA non lo richiede espressamente, ma affinché un produttore di API possa effettuare il risk assessment ha bisogno di informazioni che i produttori di materie prime devono fornire. Sarebbe sufficiente se i produttori di materie prime fornissero le informazioni riportate nel questionario IPEC, ad esempio.</p>   |
| <p>In quale misura gli eccipienti possono influenzare l'outcome della risk evaluation e quali sono gli obblighi dei produttori di eccipienti?</p>   | <p>In letteratura (<i>Y. Wu et al., "Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility", AAPS PharmSciTech vol. 12, n°4, Dec. 2011</i>; documento disponibile nel forum AFI Nitrosammine) viene segnalato che alcuni eccipienti possono contenere livelli elevati di nitriti/nitrati, quindi in linea teorica potrebbero giocare un ruolo nella formazione di nitrosammine. Vanno considerati nella analisi dei rischi e i produttori di eccipienti dovrebbero fornire le informazioni necessarie.<br/>IPEC Europe, che è l'associazione europea di produttori e utilizzatori di eccipienti, già da dicembre 2019 ha pubblicato un questionario e delle informative a riguardo.</p> |
| <p>Nell'analisi di rischio si deve dare evidenza di quali nitrosammine si possono formare in termini di struttura molecolare potenziale?</p>  | <p>Si, un RA completo dovrebbe descrivere quali nitrosammine si possono formare, qualora ci fosse questa possibilità. Da notare che non tutte le nitrosammine sono cancerogene, specialmente quelle a più alto peso molecolare. Se si individua una nitrosammina diversa da quelle i cui limiti sono stati pubblicati da EMA e FDA prima di tutto andrebbe verificato se è potenzialmente cancerogena o no.</p>   |
| <p>Nel caso in cui si evidenzi un reale rischio, quanti lotti si dovrebbero analizzare per avere una ragionevole certezza di non avere nitrosammine (al di là che venga riportato almeno 3 lotti)? Converrebbe analizzare anche lotti a fine stabilità?</p>   | <p>3 lotti è il minimo richiesto, non c'è un numero massimo; il numero di lotti da considerare deve essere definito nel protocollo che gestisce la fase 2 e deve essere calcolato in funzione della fonte di contaminazione e del livello di rischio stimato.<br/>Certamente analizzare lotti a fine stabilità ha senso perchè si riesce a valutare indirettamente l'impatto del packaging.</p>   |
| <p>Per quanto riguarda gli eccipienti il discorso fatto per gli API è analogo, anche i produttori di eccipienti sono tenuti a fornire i dati relativi alla possibile presenza delle nitrosammine</p>  | <p>I produttori di eccipienti sono tenuti a fornire i dati relativi alla possibile presenza delle nitrosammine. Questionari da parte di titolari AIC devono essere inviati anche ai produttori di eccipienti.</p>   |

|  |  |
|--|--|
| Dopo l'effettuazione del risk ci si aspetta comunque che il produttore di API effettui uno screening sul prodotto?   | La valutazione analitica, con metodi validati, deve essere implementata in caso di identificazione di un potenziale rischio.   |
| Non mi è chiaro in caso di sterilizzazione API con irraggiamento di chi è la responsabilità di verifica.   | Se l'irraggiamento viene commissionato dal produttore di API sarà il produttore di API a dover considerare questo processo nella sua valutazione del rischio nitrosammine, avvalendosi della collaborazione del terzista che materialmente effettua l'irraggiamento. In generale, chi effettua il rilascio del prodotto irradiato dovrebbe farsi carico della sua qualità e quindi anche dell'aspetto rischio nitrosammine, fermo restando che la responsabilità ultima è sempre del titolare AIC.   |
| Se un titolare di AIC conclude un risk assessment identificando un potenziale rischio di nitrosamine per il prodotto finito, ma per scarse informazioni ricevute dai fornitori non è in grado di identificare il tipo di nitrosamine, come deve comportarsi? | Diverse aziende in questa situazione eseguono una prima analisi di screening delle NOx principali per poi procedere, dopo lo screening e i relativi riscontri, con una metodica specifica e convalidata come richiesto dalla normativa.  |
| AFI ha una stima di quanti titolari AIC abbiano già sottomesso lo step 1 entro il 26 marzo scorso senza cioè fruire della estensione della deadline a ottobre? Grazie  | <i>Purtroppo al momento no. Proveremo a chiedere nel GdL AFI dedicato (forum di discussione) per una statistica</i>  |
| In caso di un risk assessment con rischio definibile come basso, bisogna obbligatoriamente quindi procedere allo STEP 2?   | Nel template "RISK identified" pubblicato sul sito EMA e CMDh nel foglio 2 è contemplata anche l'ipotesi di low risk.  |
| Per la fase 1 Swissmedic manterrà la data di metà maggio ? o si è allineata ad EMA ?   | Allineamento con EMA:<br><a href="https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/mitteilungen/aufruforderung-zlinhaberinnen-ham.html">https://www.swissmedic.ch/swissmedic/it/home/news/mitteilungen/aufruforderung-zlinhaberinnen-ham.html</a>   |
| Un commento su come affrontare il rischio legato al primary packaging per i prodotti finiti e l'impatto di gomme e siliconi sugli impianti.  | Gomme e siliconi sugli impianti normalmente sono selezionati con una qualità adeguata per poter entrare a contatto con i prodotti.<br><br>Richiedere ai propri fornitori di primary packaging una valutazione in tal senso per fare le opportune considerazioni.   |
| Si è parlato dei rischi associati alla sintesi dell'API, ma come considerare le interazioni che si verificano nell'ambito del processo produttivo del finito?  | E' importante la valutazione del processo e considerare se si hanno i reagenti necessari per portare alla formazione di nitrosammine. Un esempio è riportato dalle Q&A EMA.  |
| Esiste un documento ufficiale dove l'autorità francese abbia dettagliato il no risk?   | Nella riunione del 07/02/2020 (antecedente rispetto alla decisione di rimandare la scadenza valutazione step 1) ANSM ha dichiarato di considerare il low risk (o rischio trascurabile) come "presenza di rischio". Fare comunque riferimento alla modulistica di EMA dove si cita il "no risk" a considerazione finale.  |
| Eccipienti di origine vegetale possono essere esclusi dall'analisi del rischio?<br><br>Nel caso in cui si abbia un API non di origine sintetica, è necessario effettuare il risk assessment sul prodotto finito?   | La richiesta di riesame si applica solo a medicinali contenenti API sintetizzati chimicamente. EMA valuterà comunque se includere medicinali diversi da quelli contenenti sostanze attive sintetizzate chimicamente.<br><br>Tuttavia, se un titolare AIC o un produttore rileva che eventuali prodotti non sintetizzati chimicamente, compresi prodotti biologici o vegetali, contengono impurezze da nitrosammine, devono informare immediatamente le Autorità.<br><br>Inoltre, la valutazione sul prodotto finito deve comunque essere fatta |

|   |  |
|---|--|
|   | prendendo in considerazione gli eccipienti di origine sintetica e il contenitore primario  |
| Nel caso di nitrosammine possibili in un prodotto antitumorale, si può declassare il rischio ottenuto? In quanto la cangerogenità dell'attivo stesso è superiore a quella delle nitrosammine  | Si può asserire che la classificazione del rischio di presenza di NOx in relazione alle nitrosammine individuate non è correlata alla cangerogenità intrinseca dell'attivo.<br>In ogni caso non è ammissibile una contaminazione da nitrosoammine in un prodotto "più tossico".  |
| Uno screening preventivo sul prodotto eseguito come test limite non convalidato, se dovesse dare esito negativo (assenza di NAs) può essere usato per attribuire un no risk?  | In ogni caso lo screening non ha alcun valore se non è stato condotto con metodi validati e, inoltre, non risponde alla richiesta di EMA che invece prevede la fase analitica solo come conferma della valutazione del rischio.<br><br>Dalle esperienze raccolte, diverse aziende eseguono uno screening preliminare NON per decidere se procedere o meno con lo step 2 (tale decisione deriva dal risultato della Risk Evaluation), ma nei casi in cui il prodotto è a rischio e nella risk evaluation non è stata individuata la struttura delle NOx.  |
| Sono un fornitore di packaging (alu per blister) e mi baso sulle dichiarazioni del mio fornitore di alluminio. E' sufficiente?  | In generale, se le informazioni ricevute dai propri fornitori sono ritenute carenti o incomplete è opportuno richiedere maggiori dati o verificare l'assessment eseguito dal fornitore in merito alla presenza di NOx. In questi casi, diverse aziende inoltre hanno eseguito una propria analisi sulla base delle informazioni disponibili sul materiale (dal fornitore, pubblicazioni, schede tecniche ecc.).  |
| Se il risk assessment non identifica una nitrosamina, per eseguire lo step 2 che tipo di nitrosamine devono essere considerate per analisi?   | Non avendo nessuna struttura ipotizzata, essendo le tecniche strumentali cromatografiche LC e GC specifiche, non è possibile utilizzare tali metodi, se non cercando analiticamente una frammentazione di nitrosammine generica e di piccola dimensione; esiste però il problema delle interferenze della matrice/bianco che potrebbero creare falsi positivi.<br>In alternativa, si può procedere cercando le 6 nitrosammine trovate nei sartani.<br>Esiste una tecnica di chemiluminescenza che rileva il gruppo nitroso, ma è di difficile reperimento. Non avendo lo standard, rimarrebbe sempre il problema della sensibilità dichiarata. |
| qual'è il miglior metodo analitico per la determinazione delle Nitrosoammine  | La tecnica analitica strumentale LC/MS, per la completezza delle molecole analizzabili e bassa tendenza agli artefatti.<br>La tecnica analitica strumentale GC, solo per le molecole volatili; in questo caso c'è tuttavia pericolo di rilevare falsi positivi.  |
| Alcuni fornitori di API sono piuttosto carenti relativamente alla conoscenza dei processi dei produttori di RM, e lo riportano tranquillamente nel loro statement. Volevo sapere se anche per voi questa posizione non è accettabile. | Non è accettabile. Inoltre il produttore di API deve fornire un risk assessment dettagliato. Uno statement non è generalmente considerato accettabile.<br><br>Alcuni produttori di RM non danno informazioni sui loro processi produttivi, ma questo non esime i produttori di API dall'effettuare l'analisi dei rischi, facendo ricorso a fonti di letteratura o, nei casi peggiori, considerando cautelativamente la molecola a rischio (e quindi avviando la fase 2)<br><br>In questi casi, diverse aziende hanno eseguito una propria analisi sulla base delle informazioni disponibili es. letteratura, pubblicazioni ecc.                |

|  |  |
|--|--|
| <p>Dove la possibilità di formazione di nitrosamine è molto bassa (low risk) è necessario sempre procedere alla fase 2?</p>  | <p>L'analisi di rischio, può, in dipendenza dei suoi risultati, dare delle indicazioni di priorità. Analisi prima i prodotti più a rischio e poi gli altri.</p> <p>Si può considerare, per esempio, una matrice a 5 livelli di rischio (very high / high / medium / low / very low). Per il very low (negligible) si può ipotizzare di non fare analisi. Per il livello low si può procedere dopo aver fatto le analisi dei primi tre casi.</p> <p>Nell'elaborazione della risk evaluation andrebbero definiti i criteri di accettabilità per i quali un "low risk" può essere considerato "no risk". Se nella risk evaluation è individuato un rischio basso che non può essere identificato come "no risk", come previsto dalla normativa, è necessario procedere con la fase 2.</p> |
| <p>Come valutare una eventualità simile: caso di valutazione affermativa sull'evidenza di rischio finale di un prodotto con due CMO, di cui una ha dato come risultato nessun rischio, l'altra non ha dato dati. Dopo posticipo la CMO che non ha dato dati ha restituito un risultato di nessun rischio. Si può in questo caso fare resubmission sostituendo il "YES con NO"?</p>                             | <p>Purtroppo al momento la resubmission non sembra possibile. Si potrebbe tentare di contattare l'Autorità ed esporre la problematica.</p>   |
| <p>In assenza di dati da step 1, è sufficiente condurre lo step 2 sull'analisi delle nitrosamine rilevate e segnalate nella revisione dei sartani?</p>   | <p>In linea preliminare, è possibile procedere in questo modo, ovvero cercando le 6 nitrosamine trovate nei sartani. Può essere tuttavia utile utilizzare un metodo aspecifico per il gruppo nitroso; esiste difatti una tecnica di chemiluminescenza che rileva il gruppo N-NO, ma è di difficile reperimento. A parte questo, vi sono altri problemi di identificazione dello standard per la quantificazione.</p>   |
| <p>Come considerare l'acqua potabile usata nella produzione di api ed eccipienti essendo una fonte di nitrati e nitriti nel risk assessment? il processo di purificazione per osmosi inversa riduce il rischio?</p>  | <p>I nitriti sono presenti in tracce nell'acqua potabile (Nitriti max 0,50 mg/L; Direttiva 1998-83-EC) e quindi il loro impatto può essere discusso in fase di risk assesment. Sicuramente l'acqua prodotta per osmosi riduce sensibilmente il rischio.</p>  |
| <p>Tutti i fornitori di materiali di confezionamento devono fornire la loro dichiarazione relativamente alle nitrosamine o bisogna richiederla solo ai fornitori di materiali per blister? questa domanda la faccio perchè un nostro terzista non ci fornisce informazioni riguardo ai materiali di confezionamento primario, perchè non sono blister, e quindi secondo lui non devono essere considerati.</p> | <p>La valutazione del rischio deve essere effettuata su tutti i materiali di packaging primario non solo sui blister. Solo in questo modo la valutazione è completa e può dare una stima del rischio reale.</p>  |

|   |  |
|---|--|
| Per i drug product liquidi, la quantità di campione è solo relativa al volume iniettabile. E' necessario effettuare step di preconcentrazione per poter arrivare alla concentrazione necessaria per avere un LOD/LOQ target?  | L'approccio è possibile. Ovviamente l'operazione di preconcentrazione va verificata in modo che non faccia perdere le molecole più volatili (si consiglia in questo caso di procedere a verifica con spike concentrati).   |
| Come approcciarsi a possibili Nitrosammine identificate nel risk assessment dal cliente di cui però non si dispone di standard analitici in commercio ?   | Dalla struttura ipotizzata si può ricercare lo ione molecolare; non è possibile però definire la sensibilità per dichiararne un contenuto. Cercare frammentazioni ipotizzate può portare a dei falsi positivi.   |
| Se non si hanno informazioni da parte del produttore per un eccipiente e cerco informazioni in letteratura, come posso essere sicura che nella sua produzione non ci sia cross-contamination? l'informazione che prendo dalla letteratura andrà a coprire solo parzialmente le informazioni che dovrei avere su quell'eccipiente, corretto? | Corretto. Nell'analisi del rischio è necessario considerare questo aspetto e legarlo agli altri fattori che si hanno a disposizione.   |
| Si potrebbe dire, in estrema sintesi e sulla base della esperienza, che l'aspetto analitico sia stato molto sottovalutato in fase di avvio di progetto e di in ambito di project management?  | In generale, è ammissibile confermare questo fatto. Si è avuta la sensazione che la fase analitica fosse stata considerata quasi "un'analisi generica", non considerando inizialmente, purtroppo, tutti i fattori connessi.  |
| Ma quale potrebbe essere la proposta nel caso in cui si dovesse fare uno screening che dia informazioni anche su altre nitrosammine oltre alle classiche 6  | Dalla struttura ipotizzata si può ricercare lo ione molecolare; non è possibile però definire la sensibilità per dichiararne un contenuto. Cercare frammentazioni ipotizzate può portare a dei falsi positivi.   |
| Nei casi più complessi, quanto tempo si stima per validare un metodo analitico?   | Operativamente, per i casi più complessi (solubilità basse), la fase di sviluppo metodo - per la fase di ricerca del solvente, - per un singolo API, può richiedere circa 1 settimana di lavoro. La fase successiva è la verifica del metodo cromatografico generico standard (che permette la selettività delle 6 nitrosammine). Se si tratta di una nitrosammina nuova occorre partire quasi da zero, quindi altri 3-5 giorni. Quindi si passa alla verifica del metodo con spike (per accuratezza e ripetibilità) e, solo dopo, si può procedere alla validazione del metodo (previa stesura del protocollo). Quindi in generale, per i casi più complessi, occorrono circa 60-70 giorni salvo inconvenienti. |
| Se viene utilizzata acqua (potabile o purified) nel workup di un processo produttivo, questa deve essere considerata come una possibile fonte di contaminazione in fase di assessment?  | I nitriti sono presenti in tracce nell'acqua potabile (Nitriti max 0,50 mg/L; Direttiva 1998-83-EC) e quindi il loro impatto può essere discusso in fase di risk assesment.<br>Sicuramente l'acqua prodotta per osmosi riduce sensibilmente il rischio.  |
| I nitrati devono essere considerati come possibile fonte di formazione di nitrosamine solo quando ci troviamo in un ambiente acido di reazione oppure devono essere considerati a prescindere dall'ambiente di reazione?  | Perché si possano formare N-Nitrosoammine devono essere presenti un'ammina organica e un agente nitrosante, i quali devono poter essere nella condizione di poter reagire tra loro. Si fa presente che i nitrati non sono agenti nitrosanti  |
| Per la valutazione delle materie prime non sempre è possibile accedere a dati diretti inviati (questionario con ros) dai vari fornitori. In questo caso possono essere considerati validi in fase di assessment i dati derivati da ricerche di letteratura?   | Si, è una possibilità espressamente indicata dalla linea guida APIC.   |



|  |  |
|--|--|
| <p>Se il fornitore di API mi identifica un rischio ma non mi dice quale nitrosamina si può formare, se faccio uno screening con metodo NON validato posso concludere lo step 1 e non proseguire con lo step 2?</p>   | <p>In generale, dal punto di vista chimico, se non si identifica una struttura molecolare, non è possibile validare il metodo, Tuttavia dopo una prima analisi di screening delle NOx principali si può procedere, dopo lo screening e i relativi riscontri, con una metodica specifica e convalidata come richiesto dalla normativa.</p>  |
| <p>La LC/MS però per formulazioni complesse ha però moltissimi problemi di effetto matrice. La GC/MS potrebbe essere migliore per l'effetto matrice</p>  | <p>In linea generale si può affermare ciò, dato che utilizza solventi organici e per spazio di testa minimizza l'effetto matrice (a meno di instabilità della molecola).</p>   |
| <p>Dopo tutti questi mesi si può dire che sia stata guadagnata abbastanza esperienza per arrivare velocemente a un metodo utilizzabile?</p>  | <p>L'esperienza, come in tutti i campi, aiuta ma dato che ogni API/formulazione è differente non è possibile generalizzare; ovviamente il tempo di risoluzione di eventuali problematiche di tipo analitico è inferiore rispetto al recente passato.</p>   |
| <p>E' disponibile un metodo aspecifico per identificare la presenza del gruppo N-NO?</p>   | <p>Esiste una tecnica di chemiluminescenza che rileva il gruppo nitroso, ma è di difficile reperimento. Non avendo lo standard, rimane sempre il problema della sensibilità dichiarata.</p>  |
| <p>Se si evidenzia un rischio basso, che abbiamo detto prima deve portare alla fase 2, ma il rischio (basso) nasce dal fatto che non ci sono le condizioni di formazione e quindi di presenza di nitrosamine, se vado nella direzione dell'analisi, quali nitrosamine cerco? le magnifiche 6 potrebbero non essere esaustive per dire che in loro assenza non c'è rischio?</p> | <p>In linea preliminare, è possibile cercare le 6 nitrosamine identificate nella revisione dei sartani; però potrebbero non essere esaustive, rappresentando comunque un buon campanello di allarme (sia in positivo sia in negativo).<br/>Si può utilizzare un metodo aspecifico per il gruppo nitroso (chemiluminescenza) ma, a parte il suo difficile reperimento, vi sono altri problemi di identificazione dello standard per la quantificazione.</p>   |
| <p>In caso di analisi di rischio, ricevuta da un produttore di prodotto finito, che riporta low risk, è il titolare AIC che deve occuparsi della fase analitica dello step2?</p>   | <p>Si fa presente che la normativa rimanda la responsabilità al Titolare AIC.</p>  |
| <p>Quale è la temperatura ideale per effettuare l'analisi</p>  | <p>La temperatura classica per le nitrosamine volatili è di ca. 110-120°C (forno dello spazio di testa) per solventi alto bollenti (es. NMP); nel caso di artefatti dovuti ad instabilità per riscaldamento, ci si può abbassare fino ad 80°C ma la sensibilità decresce ed occorre concentrare di più il campione. Il tutto poi dipende dallo strumento e dalla modalità di iniezione (siringa o transfer line).</p>  |
| <p>Avete provato a quantificare con sistemi LCMS ad alta risoluzione untarget tipo Qtof in modo da avere informazioni sia quantitative che qualitative?</p>  | <p><i>Il relatore dichiara di non disporre del TOF in laboratorio e pertanto non si può dare una valutazione sulle sue performance; sicuramente, in base alle caratteristiche strumentali, potrebbe essere una valida alternativa al singolo/triplo quadrupolo (LC o GC).</i></p>  |
| <p>E' stato eseguito uno screening su 17-18 nitrosamine su 2 lotti di prodotto finito, che non ha evidenziato nitrosamine. In mancanza di informazioni complete da parte dei fornitori di materie prime, posso evitare di accedere allo step 2?</p>  | <p>In ogni caso lo screening non ha alcun valore se non è stato condotto con metodi validati e, inoltre, non risponde alla richiesta di EMA che invece prevede la fase analitica solo come conferma della valutazione del rischio.<br/>Se con metodo validato, il numero di lotti da considerare dovrebbe essere definito in un protocollo e dovrebbe essere calcolato in funzione della fonte di contaminazione e del livello di rischio stimato; inoltre dovrebbero includere anche alcuni lotti a fine shelf-life per dimostrare la non formazione di contaminanti.</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>Dalle esperienze raccolte, diverse aziende eseguono uno screening preliminare NON per decidere se procedere o meno con lo step 2 (tale decisione deriva dal risultato della Risk Evaluation), ma nei casi in cui il prodotto è a rischio e nella RE non è stata individuata la struttura delle NOx.</p>  |
| <p>Non avendo individuato nitrosamine nell'API, bisogna comunque svilupparlo anche per il Drug Product e procedere con l'analisi?</p>  | <p>Da considerazioni chimiche potrebbe essere "ragionevole" pensare che le nitrosamine derivino dall'API. Se però dalla fase di risk assessment del fornitore non si rileva un rischio di formazione di nitrosamine, restano però considerazioni ulteriori (es: formazione dal blister come rilevato dalle documentazioni ufficiali EMA) che non possono far escludere problemi a valle.<br/>Questo deve essere argomento di discussione della fase di risk assessment.</p>   |
| <p>E' possibile che materiali di imballaggio (stampe su nitrocellulosa) possano contaminare i prodotti ad esempio con processi a caldo (es. blister)?</p>  | <p>Si, è quando ha indicato Novartis nell'informativa che ha mandato ai produttori e alle autorità competenti. Sembrerebbe che la presenza simultanea di ammine nell'inchiostro di stampa e di nitrocellulosa nel primer di stampa del foglio di alluminio possa generare a caldo la formazione locale di nitrosamine che riescono a migrare sulla superficie delle compresse blisterate. Novartis ha avviato un programma di sostituzione dei primer di stampa con dei primer "nitrocellulose-free". A parte questa informativa, in letteratura non c'è alcuna pubblicazione a riguardo.</p>   |
| <p>Come è possibile fare con prodotti a base di eccipienti che gelificano (idrossimetilcellulosa) ad eseguire un'analisi in LCMS senza avere problemi sulla strumentazione?</p>  | <p>La dissoluzione in organico e poi aggiunta di acqua neutra porta ad altissima viscosità; aggiungendo acqua debolmente acida la soluzione risulta molto più fluida e trattabile (il recovery però dipende dalla concentrazione del campione).</p>   |
| <p>Non avendo idea della struttura delle potenziali nitrosamine contaminanti, lo screening a prescindere sulle 6 nitrosamine note è utile per concludere che il rischio sia nullo, o in caso di risultati positivi orientare nelle indagini successive, oppure è un esercizio inutile?</p> | <p>In linea preliminare, è possibile procedere cercando le 6 nitrosamine trovate nei sartani.<br/>Può essere tuttavia utile utilizzare un metodo aspecifico per il gruppo nitroso; esiste difatti una tecnica di chemiluminescenza che rileva il gruppo N-NO, ma è di difficile reperimento. A parte questo, vi sono altri problemi di identificazione dello standard per la quantificazione.</p>   |
| <p>Se la nitrosamina non è presente nel prodotto finito è possibile che si formi durante la preparazione dei campioni per interazione di ammine e agenti nitrosanti presenti nella formulazione?</p>   | <p>Da considerazioni chimiche è più che "ragionevole" (la portata del termine purtroppo resta vaga) pensare che le nitrosamine derivino dall'API; restano però considerazioni ulteriori (es: su blister) che non possono far escludere problemi a valle. In generale - molto in generale - la formulazione non dovrebbe comportare formazione di nitrosamine; restano da valutare i casi particolari di formulazioni che richiedono aumento delle temperature, che vanno tenute in considerazione.<br/>Questo è però ancora argomento di discussione della fase di risk assessment.</p>   |
| <p>Come è possibile mantenere in continuo aggiornamento l'analisi del rischio, a fronte di assenza di nuove informazioni sulle fonti di nitrosamine e di cambiamenti nei processi, materie prime, fornitori.....?</p>  | <p>La contaminazione da nitrosoammine deve essere inclusa negli aspetti da valutare nel processo di change control.<br/>In generale, l'analisi del rischio deve essere parte integrante del Sistema di Qualità aziendale: in accordo ad una procedura predefinita, va periodicamente rivalutata, in considerazione per esempio di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aggiornamenti pubblicati dalle Autorità Regolatorie</li> <li>-Cambiamenti nella sintesi degli API (o eccipienti) che devono essere notificati dai produttori di API ai titolari AIC</li> <li>-Cambiamenti interni di packaging</li> </ul> <p>Quindi modifiche che hanno impatto sull'analisi eseguita per valutare il rischio di NOx devono essere valutati.</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p>Si sono trovati diversi riferimenti che descrivono favorite le nitrosazioni sull'anello aromatico nelle ammine terziarie aromatiche. Potete commentare?</p>   | <p>Sicuramente possibile perché la nitrosazione delle ammine terziarie è in generale molto lenta e quindi la sostituzione elettrofila all'anello può diventare cineticamente competitiva. Anche le ammine aromatiche secondarie in presenza di acido cloridrico danno nitrosazione all'anello (riarrangiamento di Fischer-Hepp).<br/>Questi argomenti non sono stati approfonditi in quanto la nitrosazione dell'anello aromatico NON porta a N-nitrosoamine ma ad impurezze che NON rientrano nella coort of concern.</p>   |
| <p>Se la potenziale presenza di nitrosamine arrivasse dall'eccipiente (nel caso di formulati) è comunque possibile applicare il metodo analitico e validarlo?</p>  | <p>E' possibile, l'eccipiente può essere trattato come l'API, con l'eccezione che occorrerà "accontentarsi" del fatto che probabilmente non ci sarà solubilizzazione ma l'analisi avverrà per estrazione (es. con ultrasuoni). E' una strada valida dato che le nitrosammine sono solubili e stabili in acqua.</p>   |
| <p>La possibilità di interazione tra packaging e contenuto è comunque plausibile (vedi anche etichette e inchiostri). Detto ciò non è detto che il produttore sia in grado di poter ipotizzare il tipo di nitrosammine potenzialmente. Quindi avrei un rischio non calcolabile e una mancanza di potenziali forme da cercare per lo screening. Quindi come se ne viene a capo?</p> | <p>Occorrerà eseguire degli stress test in modo da riuscire a "produrre" le impurezze in quantità tali da poter essere qualificate (non per forza isolate) a livello di struttura. Quindi si può produrre (sintetizzare o isolare) l'impurezza e procedere alla validazione.</p>   |
| <p>Nella produzione di purified water, c'è un rischio di formazine nitrosamine derivante dall'utilizzo di resine con gruppi funzionali contenenti trimethylamine, tributylamine or dimethyl-ethanol quaternary amine?</p>  | <p>Soltanto in presenza di un nitrosante nelle condizioni adeguate perché possa reagire (es. nitriti inorganici a pH&lt;3)</p>   |
| <p>Nello Step 1 è stato necessario identificare alcuni prodotti come 'a rischio' unicamente per l'assenza di informazioni. Tuttavia questo va in conflitto con la necessità di sapere (più o meno) quali nitrosamine potrebbero essere presenti per procedere allo Step 2. Come si può risolvere questo gap?</p>   | <p>Se esistono dei presupposti per individuare le fonti di nitrosammine una proposta potrebbe essere quella di cercare di produrre tali analiti in laboratorio stressando il campione con i reattivi inquisiti, oppure non eseguendo le purificazioni. Resta sempre il problema di poter ipotizzare una struttura da cercare (isolata o sulla carta).</p>  |
| <p>In caso di un CCS multi layer in alluminio con dichiarata presenza sul lato esterno (non a contatto con il prodotto finito) di nitrocellulose e amine (in inchiostri), è corretto pensare che l'alluminio possa fungere da barriera alla potenziale migrazione di amine e/o nitrosamine all'interno del packaging?</p>  | <p>In base a quanto ha indicato Novartis nell'informativa che ha mandato ai produttori e alle autorità competenti, sembrerebbe che la presenza simultanea di ammine nell'inchiostro di stampa e di nitrocellulosa nel primer di stampa del foglio di alluminio possa generare a caldo la formazione locale di nitrosammine che riescono a migrare sulla superficie delle compresse blisterate. Novartis ha avviato un programma di sostituzione dei primer di stampa con dei primer "nitrocellulose-free". A parte questa informativa, in letteratura non c'è alcuna pubblicazione a riguardo.</p> |
| <p>Una ammino pirimidina in presenza di anidride acetica può potenzialmente portare a formazione di nitrosammine?</p>  | <p>L'anidride acetica, da sola, non è un nitrosante. Lo può diventare in presenza di acido nitrico</p>   |
| <p>Quando parliamo di packaging si deve considerare anche il confezionamento primario (flaconi e tappi) o questi sono out of scope?</p>  | <p>Il confezionamento primario deve essere sempre considerato, anche se per alcuni materiali (es.vetro) il rischio sarà certamente trascurabile. E' out of scope il packaging secondario</p>   |
| <p>Il tipo di terapia finale (acuta piuttosto che cronica) può essere un parametro da considerare in fase di valutazione del rischio?</p>  | <p>Corretto. La durata del trattamento è un parametro che serve per prioritizzare l'analisi del rischio, ma non per fornire un giudizio sulla presenza o meno di nitrosammine.<br/><br/>Tuttavia per esempio è molto difficile tradurre una posologia acuta in una esposizione su 365 gg. In altre parole, se il trattamento è max 15 gg,</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>ma posso ripeterlo più volte in un anno, non posso semplicemente fare 15/365 per calcolare un coefficiente di correzione. Un tossicologo può aiutare in al senso.</p>   |
| <p>In caso di solidi orali contenenti cloranti come Sunset yellow FCF (E110 - monoazo dye), E124 ed E132 indigo carmine in percentuali molto basse (minori dell'1%) dobbiamo considerare un potenziale rischio di formazioni nitrosamine?</p>                  | <p>I coloranti che descrive sono tutti di tipo azoico e come tali non sono nitrosanti. La produzione di questi coloranti passa sicuramente dalla formazione del sale di diazonio di un'ammina aromatica primaria. Una valutazione sulla presenza delle corrispondenti ammine secondarie e/o nitrosammine corrispondenti potrebbe essere fatta.</p>   |
| <p>Per i fornitori di eccipienti che non sono registrati a dossier, il risk assessment dovrebbe essere rivalutato?</p>   | <p>Se il fornitore è qualificato e il materiale è utilizzato per la fabbricazione di un prodotto farmaceutico va considerato, indipendentemente dal fatto che sia presente o meno nel dossier.</p>   |
| <p>Se la stessa valutazione per lo stesso prodotto viene sottomessa da diversi titolari AIC alla stessa autorità, bisogna o c'è modo di creare link tra le diverse RE in modo che l'autorità possa effettuare una sola valutazione e usare stessi criteri?</p> | <p>Potrebbe essere sicuramente utile. Nella normativa non sembra esserci un'indicazione specifica su come procedere in questi casi, si potrebbe pensare a una sorta di Cover Letter da integrare da parte di tutti i Titolari AIC oppure fare un riferimento alle altre pratiche nel testo dell'email (ove applicabile).</p>   |
| <p>La distanza tra il punto di utilizzo dell'agente nitrosante e l'impiego di una ammina secondaria è determinante, o può essere considerata tale nella valutazione del rischio?</p>   | <p>Si, la distanza fra agente nitrosante e ammina secondaria è certamente un fattore che contribuisce alla valutazione del rischio. In questi casi va prestata particolare attenzione all'aspetto del carryover.</p> <p>In sintesi multistep, la valutazione del rischio deve tenere conto di quale step prevede l'uso del nitrosante e più questo è vicino allo step finale, più il rischio è alto. Più è lunga la via di sintesi, più si possono inserire punti di controllo sulla base di studi di fate and purge</p> |