

Checkliste

Risikoabklärung N-Nitrosaminverunreinigung

Diese Checkliste dient als Hilfsmittel zur **firmeninternen** Abklärung des Risikos einer Verunreinigung des Wirkstoffs und/oder des Fertigarzneimittels mit N-Nitrosaminen.

Präparatename:		Zulassungsnummer:
Wirkstoff:		
1. Wirkstoffhersteller:	Name:	Adresse:
2. Wird in der Wirkstoff-Synthese (einschliesslich der Herstellung von Starting Materials/ Intermediates) anorganisches oder organisches Nitrit eingesetzt?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
3. Sind in der Wirkstoff-Synthese (einschliesslich der Herstellung von Starting Materials / Intermediates) potentielle Nitritquellen vorhanden oder Verunreinigungen mit Nitriten oder Nitritquellen in Einsatzstoffen, Lösungsmitteln oder Hilfsmitteln denkbar? *	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
4. Werden in der Wirkstoffsynthese (einschliesslich der Herstellung von Starting Materials / Intermediates) recycelte Lösungsmittel eingesetzt?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
5. Werden in der Wirkstoffsynthese (einschliesslich der Herstellung von Intermediates) Anlagenteile (inkl. Lagergefässe) eingesetzt, die nicht «dedicated» sind?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
6. Liegen Ihnen unvollständige Informationen zum Syntheseweg vor (einschliesslich Starting Materials und Intermediates), so dass Sie eine der obigen Fragen nicht beantworten können?	JA <input type="checkbox"/>	NEIN <input type="checkbox"/>
<p>Falls mindestens eine der Fragen 2. bis 6. mit JA beantwortet wurde → weiter zu 7. Andernfalls weiter zu 11.</p>		

7. Werden in der Wirkstoffsynthese (einschliesslich der Herstellung von Vorstufen / Intermediates) sekundäre oder tertiäre Amine eingesetzt (z.B. Triethylamine, Diisopropylethylamine (Hunig's Base=DIPEA), N-Methylmorpholine (NMM), Tributylamine (TBA))	JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>
8. Sind in der Wirkstoffsynthese (einschliesslich der Herstellung von Starting Materials / Intermediates) Aminquellen vorhanden oder Amine oder Aminquellen als Verunreinigungen in Einsatzstoffen, Lösungsmitteln oder Hilfsmitteln denkbar? **	JA <input type="checkbox"/> NEIN <input type="checkbox"/>

Falls mindestens eine der Fragen 7. oder 8. mit JA beantwortet wurde → weiter zu 9.
Andernfalls weiter zu 11.

9. Bitte erstellen Sie ein umfassendes Risk Assessment zur Entstehung und zum potentiellen Vorkommen von Nitrosaminen in der Final Drug Substance.
Zu diskutieren sind mindestens folgende Aspekte:

- Ist es chemisch denkbar, dass im Syntheseprozess Nitrosamine entstehen?
- Könnten Nitrosamine durch Stoffeintrag (z.B. via wieder aufbereitete Lösungsmittel) in den Prozess eingebracht oder via Nebenreaktion gebildet werden?
- Welche Nitrosamine könnten sich ggf. bilden (chemischer Stoffname) und wo im Prozess könnten sie entstehen (Flussdiagramm beilegen)
- Falls ein Potential besteht, dass sich Nitrosamine bilden: Bitte toxikologische Beurteilung vornehmen (inkl. Angaben zu den tolerierbaren Mengen und Diskussion der allfälligen Abreicherung durch nachgelagerte Herstellschritte) und Erhebung von Batchanalysedaten veranlassen (vgl. 10.)

Das Risk Assessment ist bis zum 15.05.2020 zu erarbeiten und auf Verlangen der Behörde einzureichen («upon request»).

10. Bitte analysieren Sie eine repräsentative Anzahl von API- oder Fertigproduktchargen auf das potentielle Nitrosamin (Richtwert: > 20% der vertriebenen Batches, bei weniger als 10 Batches mindestens die drei letzten Chargen). Für die Analysen ist eine validierte Testmethode von ausreichender Sensitivität zu verwenden.

Bezüglich der Festlegung von Grenzwerten der derzeit diskutierten Nitrosamine empfehlen wird als Orientierung mindestens nachstehende Publikationen. Generell sind die aktuellen Verlautbarungen auf der EMA homepage zu verfolgen.

- *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)*

Die analytischen Prüfungen auf Nitrosaminkontamination sind bis zum 15.11.2021 durchzuführen und die Analyseergebnisse auf Verlangen der Behörde vorzulegen («upon request»).

* z.B. Nitrate+Reduktionsmittel, HNO₃+reduzierende Metalle, Harnstoff/Ammonium + Hypochlorit/Chlor

** Amide, amidische Lösungsmittel wie z.B N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon)

Meldung an Swissmedic im Falle eines positiven Testergebnisses:

Falls auf Grund der Risikoabschätzung («Risk Assessment») analytische Prüfungen durchgeführt wurden und eine Kontamination mit Nitrosaminen oberhalb des Grenzwerts gefunden wurde, muss Swissmedic dieser Qualitätsmangel **unverzüglich** gemeldet werden.

Hierzu sind in die Zeilen 11. bis 14. die entsprechenden Angaben einzufügen und mit den übrigen Unterlagen Swissmedic einzureichen.

11. Zulassungsinhaberin (Name, Adresse)	
12. E-Mail-Adresse / Telefonnummer für Rückfragen:	
13. Beilagen:	
14. Datum / Unterschrift der fachtechnisch verantwortlichen Person:	