

Liste de contrôle pour la détermination du risque de contamination par des N-nitrosamines

La présente liste de contrôle vise à aider les entreprises à l'évaluation en interne du risque de contamination du principe actif et/ou du produit fini par des N-nitrosamines.

Nom de la préparation :		Numéro d'autorisation :
Principe actif :		
1. Fabricant du principe actif :	Raison sociale :	Adresse :
2. Un nitrite organique ou inorganique est-il utilisé au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de matières premières/intermédiaires) ?	OUI ☐ NON ☐	
3. Au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de matières premières/intermédiaires), des sources potentielles de nitrites sont-elles présentes ou des impuretés contenant des nitrites ou des sources de nitrites sont-elles envisageables dans des matières premières, solvants ou excipients ?*	OUI ☐ NON ☐	
4. Au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de matières premières/intermédiaires), des solvants recyclés sont-ils utilisés ?	OUI ☐ NON ☐	
5. Au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de matières intermédiaires), des équipements (dont des récipients) non « dédiés » sont-ils utilisés ?	OUI ☐ NON ☐	
6. Les informations dont vous disposez sur le procédé de synthèse (y compris les matières premières et intermédiaires) sont-elles incomplètes, ce qui ne vous permet pas de répondre à l'une des questions qui précèdent ?	OUI ☐ NON ☐	
Si vous avez répondu OUI à l'une des questions 2. à 6. à poursuivez à la question 7. Si tel n'est pas le cas, poursuivez à la question 11.		

7. Au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de précurseurs/matières intermédiaires), des amines secondaires ou tertiaires (p. ex. triéthylamine, diisopropyléthylamine (Hunig's Base=DIPEA), N-méthylmorpholine (NMM), tributylamine (TBA)) sont-ils utilisés ?	OUI ☐ NON ☐
8. Au cours de la synthèse du principe actif (y compris au cours de la fabrication de matières premières/intermédiaires), des sources d'amines sont-elles présentes ou des amines ou sources d'amines peuvent-elles être présentes en tant qu'impuretés dans des matières premières, solvants ou excipients ?**	OUI ☐ NON ☐
Si vous avez répondu OUI à l'une des questions 7. ou 8. à poursuivez à la question 9. Si tel n'est pas le cas, poursuivez à la question 11.	
9. Veuillez effectuer une évaluation exhaustive des risques de formation et de présence potentielle de nitrosamines dans la substance médicamenteuse finale (Final Drug Substance). Veuillez apporter une réponse scientifiquement argumentée au moins aux questions suivantes : - Est-il chimiquement envisageable que des nitrosamines se forment au cours du procédé de synthèse ? - Des nitrosamines pourraient-elles se former au cours du procédé lors de l'apport de substances (p. ex. par le biais de solvants retraités) ou par le biais de réactions secondaires ? - Quelles nitrosamines pourraient se former (dénomination chimique) et à quelle étape du procédé (joindre un diagramme) ? - Dans l'hypothèse où des nitrosamines pourraient se former : veuillez effectuer une évaluation toxicologique (y c. informations sur les quantités acceptables et discussion scientifique sur l'éventuel appauvrissement par des étapes de fabrication situées en aval) et collecter les données des analyses de lots (cf. point 10.) Cette évaluation des risques doit être finalisée d'ici au 15.05.2020 et remise à l'autorité compétente à sa demande (« upon request »).	
10. Veuillez rechercher dans un nombre représentatif de lots de principe actif ou de produit fini la présence potentielle de nitrosamine (valeur indicative : > 20 % des lots distribués ; si moins de 10 lots, analyser les trois derniers lots). Les analyses doivent être effectuées selon une méthode validée suffisamment sensible. Pour fixer des valeurs seuils concernant les nitrosamines qui sont au cœur des discussions actuelles, nous vous recommandons de vous référer au minimum aux publications suivantes. D'une manière générale, il convient de suivre les communications publiées par l'EMA sur son site web. <i>Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders"</i> (EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 1 European Medicines Agency) <i>Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities</i> (EMA/248364/2019) Les analyses visant à détecter une éventuelle contamination par des nitrosamines doivent être effectuées d'ici au 15.11.2021. Les résultats seront adressés à l'autorité compétente à sa demande (« upon request »).	

* P. ex. nitrate+agent de réduction, HNO₃+métaux réducteurs, urée/ammonium + hypochlorite/chlore

** Amides, solvants amidiques, tels que N,N-diméthylformamide, N,N-diméthylacétamide, N-méthylpyrrolidone

Notification à Swissmedic en cas de résultat de test positif :

Si des analyses ont été effectuées compte tenu de l'évaluation des risques (« Risk Assessment ») et qu'une contamination par des nitrosamines supérieure à la valeur seuil a été constatée, il est impératif de signaler **sans délai** ce défaut de qualité à Swissmedic.

Pour ce faire, il convient de fournir les informations demandées dans les lignes 11. à 14. ci-après et de les envoyer à Swissmedic avec les autres documents.

11. Titulaire de l'AMM (raison sociale, adresse)	
12. Adresse électronique / numéro de téléphone pour toute demande de renseignements complémentaires :	
13. Annexes :	
14. Date / signature du responsable technique :	