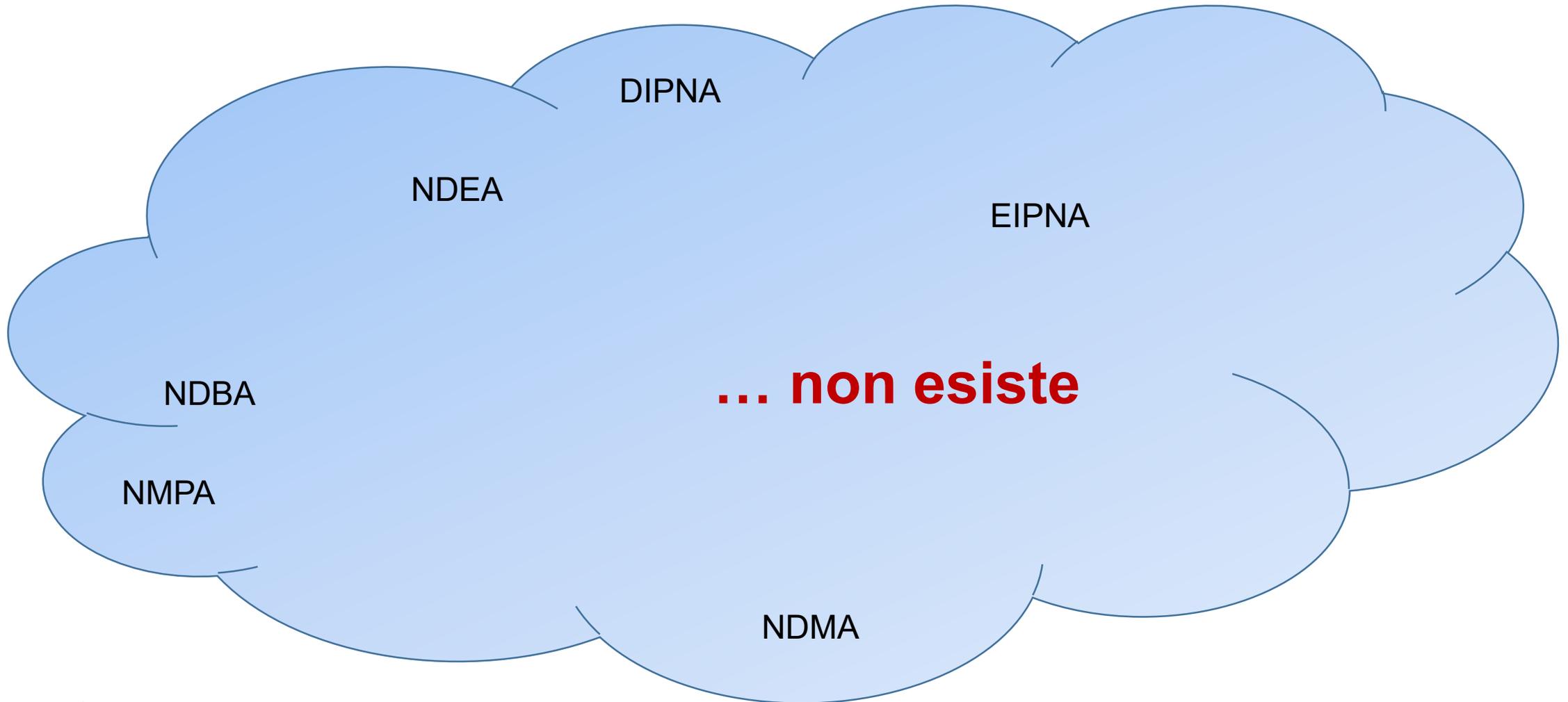


# Nitrosamines & Beyond

Dott. Thomas Hottiger, collaboratore scientifico

Dott.ssa Susanne Wegenast, capo Controllo del mercato dei medicinali

# La nitrosammina...



# 2018: il problema della nitrosammina è un problema dei sartani

**Origine identificata: sintesi del principio attivo**

**Soluzioni possibili:**

- 1) modifica della sintesi API e/o purificazione
- 2) passaggio a un «buon» fabbricante di principio attivo

**Periodo di attuazione delle azioni correttive: mesi**

**Principio attivo buono = Tutto bene!**

# Dal 2019: nitrosammina nel prodotto finito ...

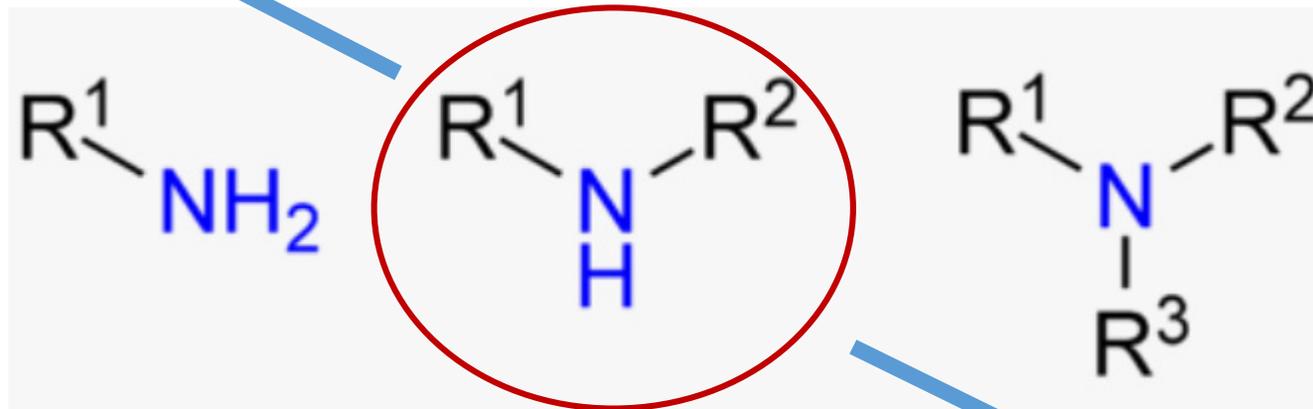
**... nonostante il principio attivo purificato!**

- Novum: apporto di nitrito a livello di prodotto finito
- Le analisi dei rischi non possono limitarsi al principio attivo: occorre esaminare l'intero processo di fabbricazione!

## Il percorso per la diversità ...

Ammina secondaria

p. es. dal **principio attivo** o dalle impurità del principio attivo



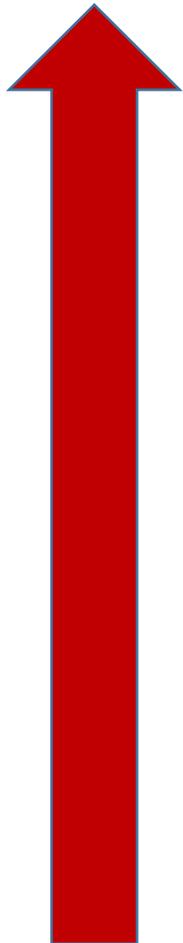
+ nitrito

p. es. da molte **sostanze ausiliarie** comuni, dai **materiali di imballaggio...**

Condizioni di reazione adeguate (pH basso, calore, acqua ...)

**NITROSAMMINA**

# 2022: > 350 sostanze sintetiche in fase di accertamento



N-Nitrosoamlopidine  
N-Nitrosoduloxetine  
N-Nitrosomethylphenidate  
N-Nitrosopseudoephedrin  
N-Nitrosobisoprolol  
N-Nitrosoabacavir  
N-Nitrosolisinopril  
N-Nitrosociprofloxacin  
N-Nitrosohydrochlorothiazid  
N-Nitrosofolate  
N-Nitrosobumetanid  
N-Nitrosorasagilin  
N-Nitrosoquinaril  
N-Nitrosoperindopril  
N-Nitrosalbutamol  
N-Nitrosopropylamine  
N-Nitrosogentamicin  
N-Nitrosopiperidine  
N-Nitrosopiperazine  
N-Nitrosoethylenediamin  
N-Nitrosotriacetamid Acid  
NITTP  
NMOA  
NDMA  
NDPA  
NDBA

# Nuova situazione iniziale: «Principio attivo buono ≠ Tutto bene!»

## Cosa si aspetta Swissmedic?

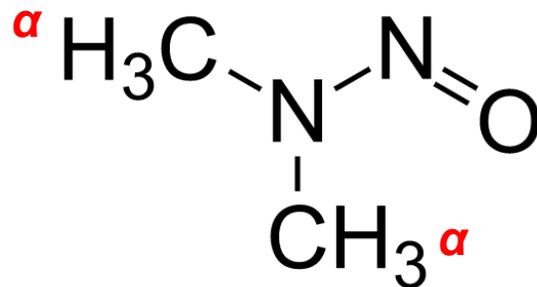
- Stesso principio attivo ≠ Stesso problema!  
Ogni prodotto deve essere trattato singolarmente.
- Aggiornare le analisi dei rischi tenendo conto delle nuove conoscenze.  
Se si sospetta la formazione di nitrosammina, anche se la probabilità è scarsa...

**→ testare, testare, testare!**

**→ Cosa succede se ci si imbatte nella nitrosammina?**

## Per le nitrosammine riscontrate, di solito non ci sono dati tossicologici...

- Chiarire la mutagenicità delle nitrosammine trovate. Avviare i test!
- Elaborare una proposta per l'Acceptable Intake (read-across ...)
- Priorizzazione: nessuna assunzione a lungo termine, nessun  $\alpha$ -stabile Atomi di H ...  $\rightarrow$  priorità più bassa



- Possibilità di collaborazioni? Associazioni industriali come enabler ...
- Informare Swissmedic

# Cosa potete aspettarvi da Swissmedic?

- **Procedure interconnesse a livello internazionale e aggiornate: gli Acceptable Intake vengono definiti in tutti i casi in un organismo internazionale**
- **Approccio realistico e pragmatico nel quadro delle disposizioni di legge**
- **Disponibilità al dialogo, anche durante la vostra visita al nostro stand**

