

## CONTAMINAZIONE SITAGLIPTIN CON NITROSAMINE

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

La *Food and Drug Administration* statunitense ha dichiarato in un recente comunicato che da analisi condotte su alcuni campioni di sitagliptin – un inibitore della dipeptidil-peptidasi IV approvato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 – è emersa una contaminazione da NTTP, un composto appartenente alla classe delle nitrosamine (agenti con potenziale cancerogeno per l'uomo, ovvero classe 2A secondo la classificazione dell'*International Agency for Research on Cancer*), in quantità superiore al limite massimo di assunzione giornaliera accettabile.

Nello stesso comunicato è stato definito comunque accettabile un livello di esposizione giornaliero a NTTP di 246.7 nanogrammi, tale da determinare un rischio di cancro aggiuntivo minimo rispetto a quello generato da una vita di esposizione a NTTP ad un livello di 37 ng/die.

Per tale ragione, l'Agenzia **non ha disposto alcuna restrizione sulla temporanea distribuzione dei lotti** di sitagliptin contenenti livelli di impurità superiori ai limiti di assunzione giornaliera accettabili (37 ng) per evitare l'insorgenza di uno stato di carenza sul mercato del prodotto.

L'esposizione alle **nitrosamine** e ai loro precursori è piuttosto comune nell'uomo. Queste sostanze sono, infatti, contenute in diversi tipi di alimenti e prodotti naturali, agenti chimici utilizzati in agricoltura, detersivi, tabacco, solventi, additivi, cosmetici e farmaci. Le nitrosamine non sono aggiunte volutamente all'interno di prodotti di consumo, ma si formano a seguito di reazioni che avvengono durante la produzione o conservazione (es l'aggiunta di nitriti e nitrati come conservanti per la carne dopo interazione con amine secondarie e terziarie contenute all'interno delle proteine muscolari) o digestione (acidità gastrica) o a seguito dell'esposizione ad elevate temperature (combustione).

Non si tratta del primo caso di segnalazione di impurità con potenziale cancerogeno presente all'interno di farmaci e non si tratta neppure del primo caso in cui le Agenzie Regolatorie stabiliscono *ad interim* un nuovo e più alto limite giornaliero di esposizione accettabile (esempi precedenti per sartani, metformina e vareniclina).

### Bibliografia

1. FDA. FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity. [9/8/2022](#).
2. Kansteneir F. FDA relaxes impurity limit on Merck's Januvia after testing flags possible carcinogen. Are recalls next? [10/8/2022](#).
3. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services. N-Nitrosamines: 15 Listings. Report on Carcinogens, [Fifteenth Edition](#).



**Giuseppe Lisco & Commissione Farmaci AME**

Vincenzo De Geronimo (Coordinatore) ([vdg@iol.it](mailto:vdg@iol.it))

Giacomo Accardo, Graziella Borzi, Valentina Bullara, Palma Dicorato, Pasqualino Malandrino, Ida Fabrizia Pastore, Cinzia Pupilli, Anna Tortora