

Allegato II

**Condizioni per il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

| Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio | Termine | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------|-----|------|-------|------|-------|----------|-----|------|-------|------|-------|------------|----|------|-------|------|-------|------------|-----|------|-------|------|-------|-------------|----|------|-------|------|-------|---|
| <p>Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che i processi di produzione dei principi attivi utilizzati per i loro farmaci siano sottoposti a revisione per il rischio potenziale di formazione di N-nitrosammine e, se necessario, modificati per ridurre al minimo possibile la contaminazione da nitrosammina.</p> | <p>Entro due anni dalla decisione della Commissione</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Per tutte le N-nitrosammine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire l'attuazione di una strategia di controllo nei lotti di principi attivi utilizzati per i loro farmaci.</p> | <p>Al momento della decisione della Commissione</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Per N-nitrosodimetilammina (NDMA) e N-nitrosodietilammina (NDEA), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve introdurre le seguenti specifiche per il principio attivo:</p> <p>1) i limiti per NDMA e per NDEA descritti di seguito devono essere applicati per un periodo transitorio di due anni:</p> <table border="1" data-bbox="167 801 1173 1077"> <thead> <tr> <th>Principio attivo*</th> <th>Dose massima giornaliera (mg)</th> <th>NDEA Limite in ng/giorno</th> <th>NDEA Limite in ppm nell'API</th> <th>NDMA Limite in ng/giorno</th> <th>NDMA Limite in ppm nell'API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tali limiti non si applicano ai lotti in cui più di una delle suddette N-nitrosammine è stata individuata simultaneamente; tali lotti devono essere respinti.</p> <p>2) dopo il periodo transitorio di due anni, deve essere applicato un limite massimo di 0,03 ppm per NDMA e NDEA.</p> | Principio attivo* | Dose massima giornaliera (mg) | NDEA Limite in ng/giorno | NDEA Limite in ppm nell'API | NDMA Limite in ng/giorno | NDMA Limite in ppm nell'API | Valsartan | 320 | 26,5 | 0,082 | 96,0 | 0,300 | Losartan | 150 | 26,5 | 0,177 | 96,0 | 0,640 | Olmesartan | 40 | 26,5 | 0,663 | 96,0 | 2,400 | Irbesartan | 300 | 26,5 | 0,088 | 96,0 | 0,320 | Candesartan | 32 | 26,5 | 0,820 | 96,0 | 3,000 | <p>Al momento della decisione della Commissione</p> <p>Entro due anni dalla decisione della Commissione</p> |
| Principio attivo* | Dose massima giornaliera (mg) | NDEA Limite in ng/giorno | NDEA Limite in ppm nell'API | NDMA Limite in ng/giorno | NDMA Limite in ppm nell'API | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Valsartan | 320 | 26,5 | 0,082 | 96,0 | 0,300 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Losartan | 150 | 26,5 | 0,177 | 96,0 | 0,640 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Olmesartan | 40 | 26,5 | 0,663 | 96,0 | 2,400 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Irbesartan | 300 | 26,5 | 0,088 | 96,0 | 0,320 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Candesartan | 32 | 26,5 | 0,820 | 96,0 | 3,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |