

20 Dicembre 2019
EMA/CHMP/428592/2019 Rev. 2

Domande e risposte su “Informazioni per i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio riguardo alle nitrosammine”

Indice

Introduzione

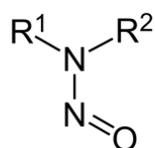
1. Devono essere rivalutati tutti i medicinali? (aggiornato)
2. Quali fattori devono essere considerati nel dare priorità alla valutazione del rischio?
3. Come deve essere implementata la valutazione del rischio?
4. Come devono essere condotti i test da parte dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e dei produttori?
5. Quando i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono riferire alle autorità competenti?
6. Quali limiti verranno applicati per le nitrosammine rilevate in un prodotto? (vedere domanda & risposta 16 per istruzioni aggiornate)
7. Quali sono le tempistiche per le valutazioni?
8. Quali modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio sono necessarie?
9. Quali sono le responsabilità dei titolari AIC per gli API con CEP e ASMF?
10. Quali informazioni sui requisiti regolatori in altre nazioni?
11. In che modo gli enti regolatori assicureranno un dialogo costante con l'industria? (aggiornato)
12. Quali sono le fonti attualmente identificate per la presenza di nitrosammine? (aggiornato)
13. Qual è l'approccio per le domande di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio e per quelle in corso? (nuovo)
14. I medicinali biologici che contengono eccipienti potenzialmente a rischio di contaminazione da nitrosammine sono inclusi nella revisione? (nuovo)
15. Cosa fare se dopo aver completato lo step 1 e/o lo step 2 vengono identificate nuove informazioni su nuove potenziali fonti di contaminazione? (nuovo)
16. Quali limiti si applicheranno alle nitrosammine nei medicinali a seconda che siano usati per tutta la vita o per un periodo inferiore a tutta la vita? (nuovo)



Introduzione

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi (API) prodotti per sintesi chimica devono collaborare con i produttori di API e dei prodotti finiti al fine di valutare il rischio di presenza di nitrosammine nei loro medicinali e adottare adeguate misure di minimizzazione del rischio. Le valutazioni sono necessarie alla luce del rilevamento di nitrosammine in alcuni medicinali contenenti sartani e della successiva procedura di [deferimento](#) ai sensi dell'[Art. 31](#) della Direttiva (CE) 2001/83 conclusasi ad aprile 2019, nonché della fase 1 del riesame del CHMP ai sensi dell'[Art. 5 \(3\) del Regolamento \(CE\) n. 726/2004](#) sulla presenza di impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano contenenti principi attivi farmacologicamente attivi da sintesi chimica.

I termini "nitrosammina" e "N-nitrosammina" sono usati in modo intercambiabile all'interno di questo documento di domande e risposte e nella documentazione correlata e dovrebbero essere intesi entrambi come riferimento alla seguente struttura:



Questo documento di domande e risposte deve essere letto congiuntamente al documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#).

1. Devono essere rivalutati tutti i medicinali? (aggiornato)

Tutti i medicinali autorizzati per uso umano contenenti API da sintesi chimica devono essere rivalutati, compresi i farmaci generici e di automedicazione (OTC). Tuttavia, in considerazione dell'elevato numero di prodotti autorizzati, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero utilizzare un approccio basato sul rischio e dare una priorità alle loro valutazioni e ai test di conferma.

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di sartani con un anello tetrazolico (vale a dire quelli inclusi nella rispettiva procedura di deferimento secondo Art. 31) devono rispettare le condizioni della procedura di deferimento. Tuttavia, considerando che sono emerse altre fonti di contaminazione successivamente alla conclusione di tale procedura di deferimento, questi ulteriori fattori di rischio devono essere presi in considerazione anche per i medicinali a base di sartani con anello tetrazolico.

2. Quali fattori devono essere considerati nel dare priorità alla valutazione del rischio?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero assegnare la priorità ai medicinali al fine di stabilire la sequenza con cui i loro medicinali devono essere valutati. Ai fini di questa definizione delle priorità, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio possono prendere in considerazione fattori quali la dose massima giornaliera assunta, la durata del trattamento, l'indicazione terapeutica e il numero di pazienti trattati. Ad esempio, i medicinali con una dose giornaliera più elevata e quelli per uso cronico potrebbero avere la priorità.

Al fine di intraprendere l'analisi dei medicinali identificati come a rischio, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio possono anche utilizzare strumenti come *Failure Mode Effects Analysis*

(FMEA) e *Failure Mode, Effects and Criticality Analysis* (FMECA) come indicato nella [linea guida ICH Q9](#) sulla gestione del rischio inerente la qualità.

3. Come deve essere implementata la valutazione del rischio?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, insieme ai produttori di API e di prodotti finiti, sono tenuti ad eseguire valutazioni del rischio utilizzando i principi di gestione del rischio inerente la qualità, come indicato nella linea guida ICH Q9. Devono essere applicati i principi descritti nella linea guida ICH M7 in relazione alla valutazione tossicologica, alla strategia di controllo e alle modifiche ai processi di fabbricazione delle sostanze attive.

Le informazioni necessarie per la valutazione dei rischi devono essere messe a disposizione dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio da parte dei produttori di API e di prodotti finiti. Qualora il rischio di formazione di impurezze nitrosamminiche sia stato valutato durante la fase di sviluppo dell'API / dei processi di fabbricazione del prodotto finito, queste informazioni possono essere utilizzate per supportare la valutazione dei rischi.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i produttori devono considerare quanto segue:

- Esiste il rischio che si formino nitrosammine nel processo di sintesi di API prendendo in considerazione la combinazione di reagenti, solventi, catalizzatori e materiali di partenza utilizzati, intermedi formati, impurezze e prodotti di degradazione? (Fare riferimento al documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio.](#))
- Esiste un potenziale rischio di contaminazione da nitrosammine (ad es. da materiali recuperati come solventi, reagenti e catalizzatori, attrezzature, prodotti di degradazione, materiali di partenza o intermedi)?
- Esiste un potenziale di formazione di nitrosammine durante la fabbricazione del prodotto finito e/o durante lo stoccaggio per l'intero periodo di validità?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e i produttori devono condurre delle verifiche testando un numero rappresentativo di campioni del materiale di partenza, intermedio, API o prodotto finito. Il numero di lotti / campioni testati deve essere scientificamente giustificato.

4. Come devono essere condotti i test da parte dei titolari di autorizzazione all'immissione in commercio e dei produttori?

I metodi per la determinazione di NDMA e NDEA nei sartani sono già stati sviluppati dai Laboratori ufficiali di controllo dei medicinali (OMCL) e sono disponibili per riferimento sul sito Web della [Direzione europea per la qualità dei medicinali e delle cure mediche \(EDQM\)](#). Questi possono servire come punto di partenza per lo sviluppo e la validazione di metodi analitici appropriati per altri API.

A seconda del processo di fabbricazione utilizzato, altre nitrosammine potrebbero essere potenzialmente presenti nei medicinali. Nel corso della procedura di [deferimento ai sensi dell'Art. 31](#), la formazione di alcune nitrosammine (ad esempio N-nitrosoetilisopropilammina - EIPNA, N-nitrosodisopropilammina - DIPNA e acido 4- (metil) (nitroso) ammino) butanoico - NMBA) è stata identificata nelle API dei sartani; altri (ad es. N-nitrosodibutilammina - NDBA, N-nitrosometilfenilammina - NMPA) è stata ipotizzata sulla base del processo di fabbricazione dei sartani.

Metodi analitici adeguatamente sensibili per la determinazione delle nitrosammine specifiche in altri medicinali contenenti API diverse dai sartani devono essere sviluppati e validati di conseguenza prima dell'esecuzione dei test.

5. Quando i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono riferire alle autorità competenti?

La valutazione del rischio di tutti i medicinali deve essere conclusa entro 6 mesi dalla pubblicazione di "[Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#)" e i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare le autorità competenti interessate al termine della valutazione del rischio.

I documenti di valutazione del rischio non devono essere presentati ma devono essere resi disponibili su richiesta. Se viene identificato un rischio di presenza di nitrosammine a seguito della valutazione, il titolare di autorizzazione all'immissione in commercio deve procedere con lo step 2 (vedere "[Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#)").

Inoltre, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare quanto prima le autorità competenti se i test confermano la presenza di nitrosammine, indipendentemente dalla quantità rilevata. È necessario valutare il rischio immediato per i pazienti e adottare le misure appropriate per evitare o ridurre al minimo l'esposizione dei pazienti alle nitrosammine.

Per le risposte, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono utilizzare i modelli dedicati e i contatti di riferimento come indicato sui portali web di [EMA](#) e [CMDh](#).

Ulteriori domande devono essere rivolte direttamente alle autorità preposte al rilascio delle autorizzazioni.

6. Quali limiti verranno applicati per le nitrosammine rilevate in un prodotto? (vedere domanda e risposta 16 per istruzioni aggiornate)

In considerazione del sostanziale numero di API e di prodotti finiti coinvolti, sono ancora in fase di valutazione i limiti di accettabilità delle nitrosammine per uso a lungo termine per medicinali non appartenenti alla classe dei sartani.

Per l'esecuzione delle valutazioni richieste, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati, come misura temporanea, a utilizzare l'approccio delineato nelle linee guida ICH M7, nonché i principi descritti in relazione alla valutazione tossicologica nella [relazione pubblicata](#) in riferimento alla procedura di deferimento ai sensi dell'Art 31 per i sartani, oltre a considerare i fattori di prioritizzazione delineati nella domanda 2. I livelli di assunzione accettabili (AI) su cui dovrebbero essere basati i limiti temporanei, sono stati definiti per le impurezze NDMA e NDEA nella relazione di valutazione della procedura secondo articolo 31. Inoltre, per le impurezze NMBA, DIPNA ed EIPNA sono disponibili ulteriori AI calcolati dal Safety Working Party (SWP) dell'EMA da utilizzare come riferimento e reperibili al seguente link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en.pdf

In ogni caso, i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono informare le autorità competenti se viene riscontrata la presenza di una nitrosammina in un medicinale, indipendentemente dalla quantità rilevata.

7. Quali sono le tempistiche per le valutazioni?

La valutazione del rischio per tutti i medicinali deve essere conclusa al più tardi entro 6 mesi dalla pubblicazione della presente notifica.

Le attività relative ai test di conferma devono iniziare non appena il rischio di presenza di nitrosammine viene identificato dall'attività di valutazione del rischio e devono iniziare immediatamente per i prodotti considerati ad alto rischio. Le prove di conferma di tutti i medicinali interessati e la presentazione delle necessarie modifiche alle autorizzazioni alla fabbricazione devono essere concluse al più tardi entro 3 anni dalla pubblicazione della presente notifica o con tempistiche più ravvicinate se altrimenti giustificato.

Tutte le scadenze di cui sopra devono essere abbreviate e deve essere assicurata comunicazione immediata alle autorità in caso di risultati che indichino un rischio immediato per la salute pubblica.

8. Quali modifiche alle autorizzazioni all'immissione in commercio sono necessarie?

Se i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio identificano la necessità di modifiche nel loro processo di fabbricazione e / o nella formulazione del prodotto, devono mettersi in contatto con le autorità competenti al fine di valutare la tipologia di variazione appropriate e presentarla tempestivamente nei termini richiesti. La domanda di variazione deve contenere informazioni sulle modifiche all'autorizzazione all'immissione in commercio - vale a dire il modulo 3 (3.2.S e 3.2.P), l'active substance master file (ASMF) o i certificati di conformità alla Farmacopea Europea (CEP) - necessarie per modificare il metodo di fabbricazione o di controllo del principio attivo e / o del prodotto finito. Di seguito viene fornito un elenco non esaustivo delle variazioni necessarie per garantire una strategia di controllo in caso di presenza confermata di nitrosammine:

- Modifica della strategia di controllo del processo di fabbricazione del principio attivo o degli intermedi: una domanda di variazione di tipo IB (B.I.a.4.f) per modificare le prove in corso di fabbricazione, una variazione di tipo IB, B.I.b.1h, per modificare i parametri di specifica di una materia prima, di una sostanza intermedia o di un reattivo deve essere presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per principi attivi basati su un ASMF aggiornato o su dati completi presentati nel modulo 3.2.S. Se la modifica è inclusa nella parte riservata dell'ASMF, può essere presentata una variazione di tipo IB (B.I.a.2.e). I titolari di CEP devono presentare domande di variazione presso l'EDQM. Per i principi attivi supportati da un CEP, il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1.a).
- Modifica del processo di fabbricazione: una domanda di variazione di tipo II (B.I.a.2.b) deve essere presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i principi attivi basati su un ASMF aggiornato o su dati completi presentati nel Modulo 3.2.S. I titolari di CEP devono presentare una domanda di variazione presso l'EDQM. Il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1.a).
- Modifica delle specifiche del principio attivo con adattamento delle sezioni 3.2.S.3.2 e 3.2.S.4.1.-5: per i principi attivi supportati da un CEP, i titolari di CEP devono presentare una domanda di variazione presso l'EDQM. Il CEP aggiornato deve essere presentato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio tramite la presentazione di una variazione di tipo IA o IB (B.III.1a) e, se necessario, le specifiche modificate devono essere introdotte nel fascicolo mediante una variazione di tipo IB (B.I.b.1.h).

- Modifica delle specifiche del principio attivo con adattamento delle sezioni 3.2.S.3.2 e 3.2.S.4.1.-5: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare una domanda di variazione di tipo IB (B.I.b.1.h) per i principi attivi basati su un ASMF o in cui i dati completi sono presentati nel Modulo 3.2.S.

9. Quali sono le responsabilità dei titolari AIC per gli API con CEP e ASMF?

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio, i titolari di autorizzazioni alla fabbricazione e i produttori di API devono collaborare per adottare misure precauzionali per minimizzare il rischio di presenza di nitrosammine durante la fabbricazione e lo stoccaggio di tutti i medicinali contenenti API da sintesi chimica.

I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono garantire che robuste valutazioni dei rischi siano eseguite in modo appropriato dai titolari delle autorizzazioni alla fabbricazione e dai produttori di API (compresi i titolari di ASMF o CEP) in conformità all'articolo 46 della direttiva 2001/83/CE.

10. Quali informazioni sui requisiti regolatori in altre nazioni?

Le autorità regolatorie in Unione europea (EU) hanno collaborato con i partner internazionali negli Stati Uniti, in Canada, Giappone, Svizzera e altri paesi per limitare o eliminare le nitrosammine dai medicinali e per uniformare i requisiti. Per domande sui requisiti normativi al di fuori dell'UE, si prega di contattare le relative autorità competenti.

11. In che modo gli enti regolatori assicureranno un dialogo costante con l'industria? (aggiornato)

L'EMA ha avviato un percorso con esperti da tutto il network regolatorio europeo, comprese le autorità nazionali, l'EDQM e la Commissione Europea per determinare quale insegnamento si può trarre dalla presenza di impurezze nitrosamminiche nei sartani e formulare raccomandazioni per prevenire e gestire analoghe circostanze in futuro.

Come parte di questa attività, l'EMA ha ospitato la riunione *Lessons Learnt* sui sartani il 4 e 5 novembre 2019 con le parti interessate, compresi i rappresentanti dell'industria farmaceutica. Lo scopo della riunione è stato quello di discutere quanto appreso dai recenti casi dei medicinali a base di sartani (bloccanti dei recettori dell'angiotensina) contaminati da impurezze nitrosamminiche.

12. Quali sono le fonti attualmente identificate per la presenza di nitrosammine? (aggiornato)

Le fonti di impurezze di nitrosammina attualmente identificate sono elencate di seguito:

1. Uso di nitrito di sodio (NaNO_2) o altri agenti nitrosanti, in presenza di ammine secondarie, ammine terziarie o sali di ammonio quaternario all'interno della medesima fase o in fasi diverse del processo (se può verificarsi il trasferimento).
2. Uso di nitrito di sodio (NaNO_2) o altri agenti nitrosanti, in combinazione con reagenti, solventi e catalizzatori, che sono suscettibili a degradazione in ammine secondarie o terziarie, all'interno della medesima fase o in fasi diverse del processo (se può verificarsi il trasferimento).
3. Utilizzo di materie prime contaminate nel processo di fabbricazione dell'API (ad esempio solventi, reagenti e catalizzatori).

4. Utilizzo di materiali recuperati (ad es. solventi, reagenti e catalizzatori), inclusa la fase di recupero esternalizzato a terzi che non sono a conoscenza del contenuto dei materiali che stanno processando e dei processi di recupero ordinari effettuati con apparecchiature non dedicate.
5. Utilizzo di materiali di partenza e prodotti intermedi contaminati forniti da venditori che utilizzano processi o materie prime che possono determinare la formazione di nitrosammine.
6. Contaminazioni crociate dovute a processi diversi si svolgono sulla stessa linea e a causa di errori relativi all'operatore come inadeguate separazioni di fase.
7. Processi di degradazione di materie prime, sostanze intermedie e principi attivi, compresi quelli indotti dalla reattività intrinseca in combinazione con residui di nitrito di sodio (NaNO₂) o altri agenti nitrosanti. Ciò può potenzialmente verificarsi anche durante la formulazione o lo stoccaggio del prodotto finito.
8. Utilizzo di determinati materiali di imballaggio. La contaminazione da nitrosammine è stata osservata da un titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio in un prodotto finito conservato in blister. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ipotizzato che la pellicola protettiva contenente il primer per stampa su nitrocellulosa possa reagire con le ammine nell'inchiostro di stampa per generare nitrosammine, che verrebbero trasferite al prodotto durante il processo di imballaggio in determinate condizioni (ad esempio durante i processi di sigillatura a caldo dei blister tramite evaporazione e condensazione sul medicinale).

13. Qual è l'approccio per le domande di nuove autorizzazioni all'immissione in commercio e per quelle in corso? (nuovo)

La presenza potenziale di nitrosammine sarà valutata come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, come segue:

- **Al momento della presentazione:**

- ai richiedenti viene chiesto di presentare una analisi del rischio secondo i principi descritti nello step 1 del documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#), come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio;

- se a questo punto viene già identificato un rischio di presenza di nitrosammine nel medicinale, i richiedenti sono tenuti a fornire una valutazione del rischio che delinea l'impatto sul rapporto beneficio/rischio del medicinale, e una strategia per la riduzione del rischio. I richiedenti devono anche presentare un programma di test di conferma o i dati dei test di conferma effettuati, così come riportato nello step 2 del documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#).

- nel caso in cui i richiedenti non abbiano presentato una analisi del rischio e, se pertinente, un programma di test di conferma nell'ambito della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, questi dovranno essere presentati durante la procedura di valutazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

- **Durante la procedura di valutazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio:**

- se l'analisi del rischio non è stata presentata come parte della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, verrà richiesta durante il processo di valutazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio. L'analisi del rischio dovrà essere adeguatamente documentata e, se pertinente, supportata da test di conferma nel caso in cui sia stato identificato un possibile rischio

di presenza di nitrosammine. Tale informazione deve essere presentata come parte delle risposte alla lista delle domande;

- se il richiedente non è in grado di fornire informazioni soddisfacenti e giustificazioni del profilo beneficio/rischio del medicinale in questa fase, la richiesta di stabilire ulteriormente il rischio di presenza di nitrosammine sarà parte dell'ulteriore lista di domande/quesiti non risolti, a seconda della fase della procedura di autorizzazione;

- i quesiti in sospeso dovrebbero essere risolti prima del parere finale sul rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio;

- se le criticità sulla possibile presenza di nitrosammine nel medicinale non sono ancora risolte al momento del parere finale, ciò verrà considerato nella valutazione del profilo beneficio/rischio e potrebbe avere un impatto sul rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Nota: ai fini di questo documento di domande e risposte, si considerino le definizioni seguenti:

Analisi del rischio: tutte le attività riportate nello step 1

Valutazione del rischio: tutte le attività riportate negli step 2 e 3

14. I medicinali biologici che contengono eccipienti potenzialmente a rischio di contaminazione da nitrosammine sono inclusi nella revisione? (nuovo)

La presente richiesta di revisione si applica solamente ai medicinali per uso umano a base di API prodotti per sintesi chimica. Come parte della procedura ai sensi dell'Art 5(3), il Comitato per i medicinali per uso umano ([CHMP](#)) dell'EMA valuterà tutte le conoscenze scientifiche disponibili sulle impurezze nitrosamminiche e considererà anche se estendere l'ambito della revisione per includere medicinali diversi da quelli che contengono principi attivi e/o eccipienti prodotti per sintesi chimica. Ad ogni modo, qualora un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio o un produttore individui la presenza di impurezze nitrosamminiche in qualsiasi medicinale non prodotto per sintesi chimica, inclusi i prodotti biologici, deve immediatamente informarne le autorità competenti.

15. Cosa fare se dopo aver completato lo step 1 e/o lo step 2 vengono identificate nuove informazioni su nuove potenziali fonti di contaminazione? (nuovo)

Una volta completati gli step 1 e step 2, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, insieme con i produttori di API e di prodotti finiti, sono tenuti a mantenere la qualità del prodotto durante il ciclo di vita del medicinale, e pertanto a revisionare l'esito della analisi del rischio e dei test se e quando si rendano disponibili nuove informazioni su fonti potenziali per la formazione o la contaminazione da nitrosammine. Devono essere implementate tempistiche appropriate per condurre la analisi del rischio e i test per i nuovi rischi identificati, a seconda del livello e dell'impatto del rischio identificato. L'EMA e il CMDh continueranno a pubblicare sui rispettivi portali qualsiasi nuova fonte di impurezze nitrosamminiche identificata.

16. Quali limiti si applicheranno alle nitrosammine nei medicinali a seconda che siano usati per tutta la vita o per un periodo inferiore a tutta la vita? (nuovo)

I limiti a lungo termine delle nitrosammine per i medicinali non a base di sartani sono ancora in corso di definizione.

Per qualsiasi nuovo caso di rilevamento di nitrosammine in un medicinale, i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono applicare, in attesa dell'esito al CHMP della procedura di cui all'Art 5(3), i limiti ad interim (IL) calcolati considerando un trattamento a vita e basati sulla dose massima giornaliera del medicinale. Tali limiti ad interim sono stati definiti per le impurezze NDMA e NDEA nel rapporto di valutazione della procedura di deferimento di cui all'Art. 31. Inoltre, per NMBA, NDBA, DIPNA e EIPNA, sono stati calcolati limiti ad interim aggiuntivi da parte del Safety Working Party (SWP). Tali limiti, concordati dal CHMP e dal CMDh, sono riassunti nella tabella sottostante e disponibili al seguente link:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en.pdf (i calcoli per NDBA non sono ancora stati pubblicati).

Nitrosammine	Limiti ad interim (IL) *
NDMA, NMBA	96 ng/giorno
NDEA, NDBA, DIPNA, EIPNA	26.5 ng/giorno

**Questi limiti non sono applicabili ai lotti nei quali più di una delle nitrosammine sopra menzionate sono state identificate simultaneamente; tali lotti devono essere respinti.*

Se tale limite ad interim non è superato, le autorità competenti saranno informate sui livelli di impurezze rilevate (si veda domanda 6). I titolari di autorizzazione all'immissione in commercio devono seguire quanto indicato agli step 1 e 2 del documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#).

Qualora il limite ad interim sia superato per medicinali destinati ad un periodo di trattamento limitato o a un trattamento intermittente (ad esempio una volta a settimana), un'esposizione giornaliera più alta può essere utilizzata come limite ad interim aggiustato. L'approccio descritto nella linea guida ICH M7 come esposizione *Less Than Lifetime* (LTL) può essere utilizzato per calcolare i limiti ad interim aggiustati per le impurezze presenti nei medicinali somministrati per LTL, e questi sono descritti nella tabella seguente:

Durata	1 giorno – 1 mese	1 mese – 1 anno	1 anno – 10 anni	10 anni – tutta la vita
Somministrazione giornaliera	80 x IL	13.3 x IL	6.7 x IL	IL

L'approccio al rischio è applicabile a tutte le vie di somministrazione e non sono generalmente ammesse modifiche ai limiti ad interim, a meno che i dati non giustifichino differenze specifiche per la via di somministrazione, le quali devono essere valutate caso per caso.

Qualora vengano rilevate impurezze nitrosamminiche, i livelli devono essere riportati in ng e ppm, unitamente ai calcoli effettuati per descrivere la potenziale esposizione alla nitrosammina rilevata sulla base del dosaggio massimo giornaliero e della durata del trattamento descritti nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP). Se i RCP differiscono tra gli Stati Membri, devono essere forniti i calcoli per ognuna delle diverse esposizioni massime. Tali esposizioni devono poi essere confrontate con gli approcci *interim lifetime* o *LTL* definiti nella tabella di cui sopra. Devono essere forniti dettagli sufficienti al fine di permettere che i calcoli siano revisionati e verificati.

I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono in ogni caso seguire quanto indicato agli step 1 e 2 del documento [Informazioni sulle nitrosammine per i titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio](#). I titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio devono sempre intraprendere misure precauzionali per mitigare il rischio che si formino o che siano presenti nitrosammine durante il processo di produzione dei propri medicinali.