

## **Anexo II**

### **Modificaciones de las condiciones para la autorización de comercialización**

<b>Condiciones para la autorización de comercialización</b>	<b>Fecha límite</b>
<p>Los TAC deben garantizar que los procesos de fabricación de los principios activos utilizados para sus productos acabados sean revisados en cuanto al posible riesgo de formación de N-nitrosaminas y modificados según sea necesario para minimizar la contaminación por nitrosaminas en la mayor medida posible en consonancia con las recomendaciones adoptadas por el Comité de medicamentos de uso humano el 25 de junio de 2020 en el procedimiento conforme al artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 sobre las impurezas de nitrosaminas en medicamentos de uso humano (procedimiento del artículo 5, apartado 3).</p>	17 de abril de 2021
<p>Los TAC deben garantizar que los procesos de fabricación del producto acabado sean revisados en cuanto al posible riesgo de formación de N-nitrosaminas y modificados según sea necesario para minimizar la contaminación por nitrosaminas en la mayor medida posible en consonancia con las recomendaciones adoptadas por el Comité de medicamentos de uso humano el 25 de junio de 2020 en el procedimiento conforme al artículo 5, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 sobre las impurezas de nitrosaminas en medicamentos de uso humano.</p>	26 de septiembre de 2022
<p>Para todas las N-nitrosaminas, los TAC deben garantizar la existencia de una estrategia de control de los lotes de principio activo utilizados en sus productos acabados.</p>	17 de abril de 2019 (última fecha de las decisiones de la Comisión en relación con el arbitraje relativo al artículo 31 adoptadas en 2019 <sup>1</sup> )
<p>En cuanto a la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA), los TAC deben introducir las siguientes especificaciones:</p> <p>Deberán aplicarse unos límites para la NDMA (96 ng/día) y la NDEA (26,5 ng/día) para el producto acabado. El límite debe calcularse dividiendo el límite respectivo (ng) por la dosis diaria máxima (mg) de un medicamento determinado según se refleja en la ficha técnica.</p> <p>Este límite deberá incluirse normalmente en la especificación del producto acabado.</p> <p>La omisión de la especificación solo está justificada si se puede mostrar que los niveles de las N-nitrosaminas respectivas son sistemáticamente <math>\leq 10\%</math> respecto al límite definido anteriormente y se identifica y comprende bien la causa raíz.</p> <p>La omisión de pruebas solo está justificada si se puede mostrar que los niveles de las N-nitrosaminas respectivas son sistemáticamente <math>\leq 30\%</math> respecto a los límites definidos anteriormente y se identifica y comprende bien la causa raíz.</p>	30 de junio de 2021

<sup>1</sup> Decisión de Ejecución de la Comisión C(2019)3157 (final), de 17.4.2019, relativa, en el marco del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, a la autorización de comercialización del medicamento de uso humano «Amlodipino/Valsartán Mylan - Amlodipino/Valsartán» concedida mediante la Decisión C(2016)1906(final).

De conformidad con las recomendaciones adoptadas sobre las impurezas de N-nitrosaminas en medicamentos de uso humano (procedimiento conforme al artículo 5, apartado 3), en las que la presencia concomitante de las N-nitrosaminas anteriores se ha notificado en el mismo producto acabado, debe garantizarse que el riesgo acumulado de estas N-nitrosaminas no supere un riesgo de cáncer a lo largo de la vida (exposición a lo largo de la vida) de 1:100 000. También puede utilizarse un enfoque alternativo en el que la suma de estas dos N-nitrosaminas no supere el límite de la N-nitrosamina (NDEA) más potente identificada. El TAC debe justificar debidamente el enfoque elegido para un caso particular.

El TAC deberá asegurarse de que la estrategia de control para todas las N-nitrosaminas se actualice en consecuencia.