

## **Annexe II**

### **Modifications des conditions de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché**

Conditions de l'AMM	Date limite
<p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que les procédés de fabrication des substances actives utilisées pour ses produits finis soient examinés au regard du risque potentiel de formation de N-nitrosamines et modifiés si nécessaire pour minimiser autant que possible la contamination par les nitrosamines, conformément aux recommandations adoptées par le comité des médicaments à usage humain le 25 juin 2020 dans le cadre de la procédure visée à l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 concernant les impuretés de nitrosamines dans les médicaments à usage humain (procédure au titre de l'article 5, paragraphe 3).</p>	17 avril 2021
<p>Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que les procédés de fabrication du produit fini soient examinés au regard du risque potentiel de formation de N-nitrosamines et modifiés si nécessaire pour minimiser autant que possible la contamination par les nitrosamines, conformément aux recommandations adoptées par le comité des médicaments à usage humain le 25 juin 2020 dans le cadre de la procédure visée à l'article 5, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 concernant les impuretés de nitrosamines dans les médicaments à usage humain.</p>	26 septembre 2022
<p>Pour toutes les N-nitrosamines, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer de la mise en place d'une stratégie de contrôle des lots de substance active utilisés pour ses produits finis.</p>	17 avril 2019 (dernière date des décisions de la Commission concernant la procédure de saisine au titre de l'article 31 adoptées en 2019 <sup>1</sup> )
<p>Pour la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), le TAMM doit introduire les spécifications suivantes:</p> <p>Les limites relatives à la NDMA (96 ng/jour) et à la NDEA (26,5 ng/jour) devraient être respectées pour le produit fini. La limite devrait être calculée en divisant la limite respective (en ng) par la dose journalière maximale (en mg) d'un produit donné indiquée dans le RCP.</p> <p>La limite devra généralement être mentionnée dans la spécification du produit fini.</p> <p>Toute omission dans la spécification ne peut être justifiée que s'il est possible de démontrer que les taux de N-nitrosamines concernées sont constamment <math>\leq 10\%</math> de la limite fixée plus haut et que la cause sous-jacente est identifiée et bien comprise.</p> <p>La non-réalisation d'essais ne peut être justifiée que s'il est possible de démontrer que les taux de N-nitrosamines concernées sont constamment <math>\leq 30\%</math> de la limite fixée plus haut et que la cause sous-jacente est identifiée et bien comprise.</p>	30 juin 2021

<sup>1</sup> Décision d'exécution de la Commission [C(2019)3157 final] du 17.4.2019 concernant, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil, l'autorisation de mise sur le marché du médicament à usage humain «Amlodipine/Valsartan Mylan - Amlodipine/Valsartan» octroyée par la décision C(2016)1906(final)

Conformément aux recommandations adoptées sur les impuretés de N-nitrosamines dans les médicaments à usage humain (procédure au titre de l'article 5, paragraphe 3), lorsque la présence concomitante des N-nitrosamines susmentionnées a été décelée dans le même produit fini, il convient de s'assurer que le risque cumulé de ces N-nitrosamines ne dépasse pas un risque de cancer sur toute la vie (exposition à vie) de 1:100 000. Une autre approche, dans laquelle la somme de ces deux N-nitrosamines ne dépasse pas la limite de la N-nitrosamine la plus puissante identifiée (NDEA), peut également être employée. L'approche choisie pour un cas particulier doit être dûment justifiée par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit veiller à ce que la stratégie de contrôle de toutes les N-nitrosamines soit mise à jour en conséquence.