Allegato II

Modifiche delle condizioni delle autorizzazioni all’immissione in commercio

Condizioni per l'autorizzazione all'immissione in commercio	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che i processi di fabbricazione dei principi attivi utilizzati per i prodotti finiti siano riesaminati per il potenziale rischio di formazione di N-nitrosammine e modificati, ove necessario, al fine di ridurre al minimo la contaminazione da nitrosammine il più possibile in linea con le raccomandazioni adottate dal comitato per i medicinali per uso umano in data 25 giugno 2020 nella procedura ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 sulle impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano (procedura a norma dell'articolo 5, paragrafo 3).	17 aprile 2021
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che i processi di fabbricazione del prodotto finito siano riesaminati per il potenziale rischio di formazione di N-nitrosammine e modificati, ove necessario, al fine di ridurre al minimo la contaminazione da nitrosammine il più possibile in linea con le raccomandazioni adottate dal comitato per i medicinali per uso umano in data 25 giugno 2020 nella procedura ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 sulle impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano.	26 settembre 2022
Per tutte le N-nitrosammine, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire l'attuazione di una strategia di controllo per i lotti di principi attivi utilizzati per i prodotti finiti.	17 aprile 2019 (ultima data delle decisioni della Commissione relative al deferimento ai sensi dell'articolo 31 adottate nel 2019[1])
Per N-nitrosodimetilammina (NDMA) e N-nitrosodietilammina (NDEA), il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve introdurre le seguenti specifiche: I limiti per NDMA (96 ng/*die*) e NDEA (26,5 ng/*die*) devono essere applicati per il prodotto finito. Il limite deve essere calcolato dividendo il rispettivo limite (ng) per la dose massima giornaliera (mg) di un dato prodotto come indicato nell'RCP. Il limite dovrà tipicamente essere incluso nella specifica del prodotto finito. L'omissione dalla specifica è giustificata solo se si può dimostrare che i livelli delle rispettive N-nitrosammine sono costantemente ≤10 % del limite sopra definito e che la causa originaria è identificata e ben nota. Lo *skip testing* è giustificato solo se si può dimostrare che i livelli delle rispettive N-nitrosammine sono costantemente ≤30 % dei limiti definiti sopra e che la causa originaria è identificata e ben nota. In linea con le raccomandazioni adottate sulle impurezze N-nitrosamminiche nei medicinali per uso umano (procedura ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3), se la concomitante presenza delle suddette N-nitrosammine è stata identificata	30 giugno 2021

[1] Decisione di esecuzione della Commissione C(2019)3157 (final) del 17.4.2019 concernente, a norma dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano "Amlodipina/Valsartan Mylan - Amlodipina/Valsartan", rilasciata con decisione C(2016)1906(final).

nello stesso prodotto finito, è necessario garantire che il rischio cumulativo di tali N-nitrosammine non superi un rischio di cancro nell'arco dell'intera vita (esposizione permanente) pari a 1:100 000. Può altresì essere utilizzato un approccio alternativo in cui la somma di tali due N-nitrosammine non superi il limite della N-nitrosammina più potente identificata (NDEA). L'approccio scelto per il caso specifico deve essere debitamente giustificato dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che la strategia di controllo per tutte le N-nitrosammine venga opportunamente aggiornata.	