



Lignes directrices sur les impuretés de nitrosamine dans les médicaments

Évaluation et gestion des risques posés par les impuretés de N-nitrosamine dans les produits pharmaceutiques, biologiques et radiopharmaceutiques destinés à l'usage humain

Date d'adoption : 17 avril 2023

Date d'entrée en vigueur : 17 avril 2023



Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur état de santé. Santé Canada s'est engagé à améliorer la vie de tous les Canadiens et à faire du Canada l'un des pays où les gens sont le plus en santé au monde, comme en témoignent la longévité, les habitudes de vie et l'utilisation efficace du système public de soins de santé.

Also available in English under the title:
Guidance on nitrosamine impurities in medications

Pour obtenir plus d'information, veuillez communiquer avec :

Santé Canada
Indice de l'adresse 0900C2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Tél. : 613-957-2991
Sans frais : 1-866-225-0709
Télec. : 613-941-5366
ATS : 1-800-465-7735
Courriel : hc.publications-publications.sc@canada.ca

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2023

Date de publication : avril 2023

La présente publication peut être reproduite sans autorisation pour usage personnel ou interne seulement, dans la mesure où la source est indiquée en entier.

Cat. : H164-327/2023F-PDF
ISBN : 978-0-660-48206-4
Pub. : 230025

Table des matières

Contexte.....	1
Généralités.....	2
Portée et responsabilités.....	2
1. Produits médicamenteux visés par la demande d'examen de Santé Canada	2
2. Délais pour effectuer les évaluations des risques (étape 1), les tests de confirmation (étape 2) et les changements à l'autorisation de mise en marché (étape 3)	3
3. Résultats des évaluations des risques (étape 1) et documents devant être fournis à Santé Canada (mis à jour)	3
4. Détermination des priorités et de l'ordre dans lequel les produits doivent être examinés (mis à jour)	4
5. Collaboration des DAMM avec les fabricants d'IPA et de produits médicamenteux pour effectuer des évaluations des risques	5
6. Responsabilités des fabricants d'IPA, des fabricants d'excipients, des fabricants de produits médicamenteux, des DAMM et des importateurs (mis à jour).....	5
7. Incapacité de respecter les délais prescrits pour effectuer des évaluations des risques (étape 1), des tests de confirmation (étape 2) et des changements à l'autorisation de mise en marché (étape 3)	6
8. Déclarations des fabricants et des fournisseurs au lieu d'effectuer des évaluations des risques	7
9. Réalisation des tests de confirmation (étape 2) sans évaluation des risques préalable (étape 1).....	7
10. Application des résultats d'une évaluation des risques et d'un test de confirmation pour un produit médicamenteux qui est commercialisé à l'extérieur du Canada à un médicament dont la vente est autorisée au Canada.....	7
11. Évaluation des risques liés à la présence de nitrosamine applicable à un produit médicamenteux importé au Canada dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS)	8
12. Tests de confirmation lorsqu'une évaluation des risques conclut à l'absence de risque de contamination à la nitrosamine (mis à jour)	8
13. Soumission des modifications de l'autorisation de mise sur le marché (mis à jour)	9
14. Vente d'un produit médicamenteux si des changements (spécifications, contrôles) à l'autorisation de mise en marché (étape 3) soumis à titre de supplément, de préavis de modification ou d'une demande de modification effectuée après l'émission d'une DIN sont toujours à l'étude (mis à jour) ..	9

15. Communication avec Santé Canada à la suite des essais de confirmation si des impuretés de nitrosamine sont détectées (mis à jour).....	10
16. L'information nécessaire à l'évaluation des risques n'est pas fournie par le fabricant de l'IPA ou du produit médicamenteux	11
17. Autres attentes relatives aux DAMM si des impuretés de nitrosamines sont présentes dans l'IPA ou le produit médicamenteux (mis à jour)	11
18. Évaluation des progrès réalisés relativement à cette demande d'examen du risque lié à la présence d'impuretés de nitrosamines	12
19. Approche pour les produits médicamenteux dont la présentation est prévue ou qui sont déjà soumis à Santé Canada (mis à jour)	13
20. Évaluation des risques liés à la présence possible d'impuretés de nitrosamines dans le cadre du contenu attendu des nouvelles présentations (mis à jour).....	14
21. Contrôles pour détecter la présence de nitrosamines dans les IPA achetés pour la préparation en pharmacie	16
Communications.....	16
22. Mobilisation des intervenants en vue d'assurer une communication continue avec l'industrie	16
23. Collaboration entre Santé Canada et les organismes de réglementation mondiaux au sujet des problèmes liés aux impuretés de nitrosamine dans les produits médicamenteux (mis à jour)	17
Innocuité	19
24. Limites jugées acceptables par Santé Canada pour les impuretés de nitrosamine (mis à jour).....	19
25. Limites acceptables pour les impuretés de nitrosamine présentes dans les produits médicamenteux qui sont visés par la directive S9 de l'ICH ou lorsque l'IPA est génotoxique	20
26. Communication de l'information si les limites de dose acceptables sont révisées à l'avenir	21
27. Limite de dose acceptable si plusieurs nitrosamines sont détectées dans un IPA ou un produit médicamenteux	21
28. Détermination d'une limite d'une durée moindre que la durée de vie (LTL) en tenant compte des principes énoncés dans la directive M7 de l'ICH si une impureté de nitrosamine est présente dans un produit médicamenteux qui est administré pendant moins qu'une durée de vie (mis à jour)	21
Qualité	23
29. Facteurs de risque et causes fondamentales possibles à prendre en considération pour la présence d'impuretés de nitrosamine dans les produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain lors de l'évaluation des risques (mis à jour)	23

30. Composants des produits médicamenteux à prendre en compte dans les évaluations des risques (mis à jour)	25
31. Impuretés de nitrosamines à prendre en compte dans l'évaluation des risques (étape 1) et les essais de confirmation (étape 2)	25
32. Méthodes d'essai fournies par Santé Canada.....	25
33. Validation de la limite de quantification (LQ) pour les procédures d'analyse des impuretés de nitrosamine	26
34. Inclusion de tests de routine pour les impuretés de nitrosamine dans les spécifications de l'IPA et/ou du produit médicamenteux	26
35. Options de contrôle possibles des impuretés de nitrosamine dans l'IPA ...	28
36. Attentes en matière de tests de confirmation (étape 2)	28
37. Laboratoires d'analyse effectuant des essais de nitrosamine et inscription sur la LEPP	29
38. Nombre et types de lots de produits médicamenteux devant être testés dans le cadre des tests de confirmation des produits commercialisés et des présentations de nouveaux produits (mis à jour)	30

Contexte

Ces lignes directrices présentent la réflexion et les recommandations actuelles de Santé Canada sur les problèmes liés aux impuretés de N-nitrosamine (ci-après appelées de manière interchangeable « impuretés de nitrosamine ou nitrosamines »). Ces lignes directrices peuvent faire l'objet de modification à mesure que de nouveaux renseignements deviennent disponibles et si d'autres lignes directrices sont nécessaires pour les demandeurs et les détenteurs d'une autorisation de mise sur le marché (DAMM).

Le document original de questions et réponses (Q et R) sur les nitrosamines a été distribué aux détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) le 26 novembre 2019. Ce document a fait l'objet d'un certain nombre de révisions et a été mis à jour en tant que lignes directrices pour fournir plus de précisions et d'informations aux fabricants d'ingrédients pharmaceutiques actifs (IPA), aux fabricants de produits médicamenteux, aux détenteurs d'autorisation de mise sur le marché (DAMM) et aux importateurs d'IPA et de produits médicamenteux.

Dans le présent guide, les changements par rapport à la version précédente sont identifiés ci-dessous par les descriptifs « nouveau » ou « mis à jour » (selon le cas). Les renseignements sur un thème similaire ont été rassemblés sous des titres généraux (c'est-à-dire sous les titres Généralités, Innocuité et Qualité).

Toutes les demandes de renseignements concernant les lettres de Santé Canada indiquées ci-dessous peuvent être transmises comme suit :

- « Information aux DAMM des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain concernant des impuretés de nitrosamine : Demande d'évaluation du risque lié à la présence d'impuretés de nitrosamine dans les produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain contenant des ingrédients pharmaceutiques actifs obtenus par synthèse chimique » (2 octobre 2019)
 - Envoyer par courriel à l'adresse bpsenquiries@hc-sc.gc.ca
- « Information aux DAMM des produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain concernant des impuretés de nitrosamine : Demande d'évaluation du risque lié à la présence d'impuretés de nitrosamine dans les produits biologiques et radiopharmaceutiques » (15 décembre 2020)
 - Envoyer par courriel à l'adresse brdd.nitrosamines.dnbr@hc-sc.gc.ca

Si vous avez des questions au sujet des présentes lignes directrices, vous pouvez envoyer un courriel à bpsenquiries@hc-sc.gc.ca.

Généralités

Portée et responsabilités

1. Produits médicamenteux visés par la demande d'examen de Santé Canada

La demande d'évaluation du risque lié à la présence d'impuretés de nitrosamine de Santé Canada décrite dans la lettre du 2 octobre 2019 s'applique aux produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain portant un numéro d'identification du médicament (DIN) et qui contiennent des IPA obtenus par synthèse chimique et semi-synthétiques. Cela comprend :

- les produits médicamenteux sur ordonnance et en vente libre
- les excipients et matières premières obtenus par synthèse chimique utilisés dans la fabrication de produits médicamenteux

On considère également que les produits suivants s'inscrivent dans la portée de la demande d'examen de Santé Canada :

- les produits médicamenteux qui ont été approuvés, mais qui ne sont pas encore commercialisés
- les produits médicamenteux approuvés dont la demande de DIN est en suspens

La demande d'évaluation du risque lié à la présence d'impuretés de nitrosamine a été étendue à tous les produits biologiques et radiopharmaceutiques destinés à l'usage humain, comme l'indiquait la lettre de Santé Canada du 15 décembre 2020.

Toutes les protéines du plasma humain, les vaccins et les produits issus de la fermentation cellulaire sont classés comme des produits biologiques. Ils font donc partie de la portée de la demande d'évaluation des risques.

Pour en savoir plus, veuillez consulter la lettre de Santé Canada du 15 décembre 2020.

Tous les produits en vente libre portant un DIN, comme les produits antiseptiques topiques, les produits de toilette et d'hygiène personnelle et les écrans solaires, sont visés par l'évaluation s'ils contiennent un IPA synthétisé chimiquement ou semi-synthétique. Cela s'applique, quelles que soient la voie d'administration ou les propriétés esthétiques.

Les produits, qui **ne font pas** partie de la portée des lettres du 2 octobre 2019 et du 15 décembre 2020, comprennent les cosmétiques (qui n'ont pas de DIN). Les catégories de produits médicamenteux suivantes sont également exclues pour le moment : les agents antimicrobiens, les produits vétérinaires (y compris les produits de santé vétérinaires) et les produits de santé naturels. Les produits désinfectants utilisés sur les surfaces dures ne font pas non plus partie de la portée des produits à évaluer pour le moment.

2. Délais pour effectuer les évaluations des risques (étape 1), les tests de confirmation (étape 2) et les changements à l'autorisation de mise en marché (étape 3)

Pour les produits médicamenteux contenant des IPA synthétisés chimiquement et semi-synthétiques, les mesures concernant les nitrosamines doivent se conformer aux étapes suivantes :

- Étape 1 : évaluations des risques d'ici le 31 mars 2021
- Étape 2 : tests de confirmation d'ici le 1^{er} octobre 2022
- Étape 3 : changements à apporter à l'autorisation de mise en marché d'ici le 1^{er} octobre 2023

Pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques, les mesures concernant les nitrosamines doivent se conformer aux étapes suivantes :

- Étape 1 : évaluations des risques d'ici le 30 novembre 2021
- Étape 2 : tests de confirmation d'ici le 30 novembre 2023
- Étape 3 : changements à apporter à l'autorisation de mise en marché d'ici le 30 novembre 2023

3. Résultats des évaluations des risques (étape 1) et documents devant être fournis à Santé Canada (mis à jour)

La documentation relative à l'évaluation des risques doit être conservée par le DAMM, à moins que des impuretés de nitrosamine soient détectées dans l'IPA, le produit médicamenteux ou les deux pendant les tests de confirmation. À la suite des essais de confirmation, si une impureté de nitrosamine est détectée à quelque niveau que ce soit, Santé Canada doit en être informé immédiatement. Les renseignements détaillés sur l'évaluation des risques doivent être présentés au moment d'informer Santé Canada de la détection.

Veillez noter que Santé Canada peut demander d'examiner l'évaluation des risques du DAMM pour tous les produits et demandera ces renseignements directement au DAMM, au besoin.

Les importateurs canadiens dont la licence d'établissement de produits pharmaceutiques (LEPP) est assortie de conditions pour les tests de nitrosamine dans les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (aussi appelés « sartans ») peuvent fournir des renseignements à l'appui pour modifier ou supprimer les conditions. Ils doivent soumettre les évaluations des risques liés à l'IPA et aux produits médicamenteux ainsi que les résultats des tests effectués aux étapes 1 et 2 à des fins d'examen.

Envoyer par courriel à foreign.site-etranger@hc-sc.gc.ca.

Les importateurs canadiens peuvent demander une copie de l'évaluation des risques et des résultats des tests du DAMM pour faciliter cette demande. Les DAMM peuvent également fournir l'évaluation des risques demandée et les renseignements connexes à Santé Canada au nom de l'importateur canadien. Dans ce cas, le DAMM doit préciser le parti au nom duquel l'évaluation des risques et les renseignements connexes sont présentés.

4. Détermination des priorités et de l'ordre dans lequel les produits doivent être examinés (mis à jour)

Les DAMM devraient utiliser une approche fondée sur le risque pour déterminer l'ordre dans lequel ils doivent examiner leurs produits médicamenteux. Afin d'établir l'ordre dans lequel les produits doivent être examinés, les DAMM devraient tenir compte d'un certain nombre de facteurs, notamment :

- les principes énoncés dans la directive Q9 de l'International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) : Gestion des risques liés à la qualité
- la dose quotidienne maximale du produit médicamenteux
- la voie d'administration
- la durée d'utilisation
- les indications et les considérations liées aux populations spéciales, comme les femmes enceintes et les enfants
- le profil toxicologique de l'IPA
 - Par exemple, l'évaluation du risque de présence d'impuretés de nitrosamine dans les traitements contre le cancer, dont l'IPA est un mutagène puissant, pourrait être considérée comme étant moins prioritaire et faire l'objet d'une analyse à la suite des IPA de priorité plus élevée
- les considérations relatives au marché, comme la disponibilité du produit sur le marché canadien et le nombre de patients traités avec le produit médicamenteux
- de nouveaux renseignements intérieurs et internationaux selon lesquels une ou plusieurs impuretés de nitrosamine ont été décelées dans un IPA (ou un IPA structurellement semblable) ou un produit médicamenteux sont communiqués

- la présence d'éléments structurels dans l'IPA ou de conditions dans les processus de fabrication et d'emballage de l'IPA ou du produit médicamenteux, qui sont propices à la formation de nitrosamines (par exemple, la présence d'amines secondaires ou tertiaires dans l'IPA)

La [Liste des médicaments touchés de Santé Canada](#) doit être consultée pour connaître les produits pharmaceutiques qui contiennent des impuretés de nitrosamines. La littérature évaluée par les pairs (par exemple, M.K. Parr, J.F. Joseph, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 164 (2019) 536–549) et d'autres sources d'information (par exemple, les communications réglementaires) doivent également être consultées pour les IPA et les produits pharmaceutiques connus pour contenir des impuretés de nitrosamine.

5. Collaboration des DAMM avec les fabricants d'IPA et de produits médicamenteux pour effectuer des évaluations des risques

Après avoir reçu l'autorisation de mise en marché au Canada, les DAMM sont responsables de l'innocuité, de l'efficacité et de la qualité de leurs produits médicamenteux et de la réalisation des évaluations des risques. À ce titre, ils doivent :

- collaborer avec les fabricants d'IPA et de produits médicamenteux pour examiner leurs processus de fabrication d'IPA et de produits médicamenteux afin d'effectuer des évaluations des risques
- tenir compte des connaissances des fabricants d'IPA et de produits médicamenteux sur les processus de fabrication, les sources potentielles de contamination et les autres causes fondamentales de la formation et de la présence d'impuretés de nitrosamines

Les fabricants d'IPA et de produits médicamenteux devraient mettre à la disposition des DAMM les renseignements nécessaires à la réalisation des évaluations des risques.

Si le risque de formation d'impuretés de nitrosamine a été évalué au cours de la phase de mise au point des processus de fabrication de l'IPA ou du produit médicamenteux, les renseignements tirés de l'évaluation peuvent être utilisés pour appuyer l'évaluation.

6. Responsabilités des fabricants d'IPA, des fabricants d'excipients, des fabricants de produits médicamenteux, des DAMM et des importateurs (mis à jour)

Après avoir reçu l'autorisation, les DAMM sont responsables d'assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité continues des produits médicamenteux sur le marché canadien. Cela comprendrait la mise en œuvre d'un programme de surveillance continue pour détecter les tendances en matière de qualité. Un tel programme devrait reposer sur des contrôles appropriés pour les matières premières, toutes les étapes de transformation, les paramètres de processus critiques et les attributs de qualité critiques.

Au moment des évaluations des risques liés à la présence potentielle d'impuretés de nitrosamines, les DAMM devraient effectuer des évaluations de risques robustes au moyen d'une approche holistique. Une évaluation détaillée de toutes les étapes du cycle de vie du produit devrait être effectuée et comprendre une évaluation des facteurs de risque et des causes fondamentales potentielles de la présence de nitrosamines, y compris ceux identifiés à la section 29.

Il incombe aux DAMM de s'assurer que les évaluations des risques sont faites par du personnel possédant des qualifications et des compétences acceptables (par exemple, une formation, des connaissances et une expérience pratique pertinentes). Les fabricants d'IPA, d'excipients et de produits médicamenteux doivent mettre les renseignements à la disposition du DAMM.

Dans le contexte du contrôle des impuretés de nitrosamine, les fabricants et les importateurs doivent respecter toutes les conditions spécifiées sur leur LEPP. Cela pourrait comprendre des restrictions ou des exigences supplémentaires précises en ce qui a trait aux essais et aux enquêtes sur les impuretés de nitrosamines.

7. Incapacité de respecter les délais prescrits pour effectuer des évaluations des risques (étape 1), des tests de confirmation (étape 2) et des changements à l'autorisation de mise en marché (étape 3)

Compte tenu des risques associés à la présence de nitrosamine dans les produits médicamenteux, les DAMM devraient prendre toutes les mesures nécessaires pour effectuer les 3 étapes le plus tôt possible et dans les délais prescrits.

Le 14 avril 2021, Santé Canada a envoyé une lettre à tous les DAMM de produits médicamenteux contenant des ingrédients pharmaceutiques actifs synthétisés chimiquement pour demander des renseignements sur l'état d'avancement de l'étape 1 des évaluations des risques. Les DAMM devraient fournir une annexe 1, une annexe 2 ou une annexe 3 dûment remplie, selon le cas, conformément aux instructions de la lettre de suivi du 14 avril 2021. Si des évaluations des risques **n'ont pas** été effectuées pour tous les produits commercialisés, approuvés et inactifs ou si elles ne sont pas terminées, l'annexe 3 doit être remplie.

Les DAMM qui ne sont pas en mesure de respecter les délais pour les étapes 2 et 3 en raison de circonstances exceptionnelles peuvent présenter une demande de prolongation à Santé Canada. Cela devrait être fait le plus tôt possible. La demande doit contenir des renseignements pertinents, y compris les progrès réalisés à ce jour, les raisons pour lesquelles les échéances n'ont pas été respectées, les travaux restants et les échéanciers prévus pour l'achèvement.

Afin d'établir l'ordre dans lequel les IPA et les produits médicamenteux doivent être examinés (évaluation des risques, tests de confirmation et changements à l'autorisation de mise en marché), les DAMM devraient utiliser les principes de gestion des risques liés à la qualité. Consulter la directive Q9 de l'ICH, les Lignes directrices sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) de Santé Canada 0001 ([pour les produits médicamenteux](#)) et 0104 ([pour les IPA](#)). Consulter également l'information de la [section 4](#).

Les demandes de prolongation seront évaluées au cas par cas. Transmettre ces demandes comme suit :

- pour les produits médicamenteux contenant des IPA synthétisés chimiquement ou semi-synthétiques : bpsenquiries@hc-sc.gc.ca
- pour les produits biologiques et radiopharmaceutiques : brdd.nitrosamines.dnbr@hc-sc.gc.ca

8. Déclarations des fabricants et des fournisseurs au lieu d'effectuer des évaluations des risques

Les déclarations fournies par les fabricants et/ou les fournisseurs ne peuvent pas remplacer une évaluation globale solide des risques par le DAMM. Bien que les connaissances et les compétences offertes par les fabricants soient valables et encouragées pour soutenir le processus d'évaluation des risques, les déclarations des fabricants ou des fournisseurs ne remplacent pas une évaluation de risques documentée par le DAMM.

9. Réalisation des tests de confirmation (étape 2) sans évaluation des risques préalable (étape 1)

L'étape de l'évaluation des risques (étape 1) est nécessaire pour déterminer les facteurs de risque, les causes fondamentales possibles et l'étendue des impuretés de nitrosamine qui ont le potentiel d'être formées ou introduites dans l'IPA ou le produit médicamenteux. Si le risque d'une ou plusieurs impuretés de nitrosamine est détecté, cette connaissance est utilisée pour guider le développement et la validation des méthodes de tests appropriées requises pour l'étape du test de confirmation (étape 2).

Cette connaissance permet également d'établir une stratégie de contrôle appropriée et de mettre en œuvre des changements pour prévenir la présence de nitrosamines.

Par conséquent, il n'est pas approprié de passer directement aux tests de confirmation (étape 2) sans avoir terminé l'étape d'évaluation des risques (étape 1).

10. Application des résultats d'une évaluation des risques et d'un test de confirmation pour un produit médicamenteux qui est commercialisé à l'extérieur du Canada à un médicament dont la vente est autorisée au Canada

Les DAMM sont responsables de s'assurer que les évaluations des risques et, s'il y a lieu, les tests de confirmation sont pertinents pour le produit médicamenteux dont la vente a été autorisée au Canada.

Si une évaluation des risques et des tests de confirmation ont été effectués pour un produit médicamenteux dont l'utilisation est autorisée à l'extérieur du Canada, il peut être possible d'utiliser cette information aux fins de l'évaluation des risques et

des tests de confirmation du produit pharmaceutique dont la vente est autorisée au Canada. Dans ce scénario, les 2 produits médicamenteux doivent être identiques (par exemple, composition, concentration, processus de fabrication, sources d'IPA et d'excipients, sites de fabrication).

Les DAMM devraient préparer une justification écrite lorsque l'évaluation des risques et les résultats des tests de confirmation d'un produit dans un autre pays seront pris en compte. Ils devraient être prêts à fournir cette justification à Santé Canada sur demande. Cette justification doit être incluse dans les communications à Santé Canada si des impuretés de nitrosamines sont détectées à tout niveau de l'IPA, du produit médicamenteux ou des deux à la suite des essais de confirmation. Consulter la [section 15](#).

11. Évaluation des risques liés à la présence de nitrosamine applicable à un produit médicamenteux importé au Canada dans le cadre du Programme d'accès spécial (PAS)

Les entreprises pourraient devoir effectuer des évaluations des risques liés à la présence de nitrosamine pour les produits médicamenteux dont la vente n'est pas autorisée au Canada, mais qui sont offerts au Canada dans le cadre du PAS. Reportez-vous aux approches décrites dans les lettres du 2 octobre 2019 et du 15 décembre 2020 de Santé Canada et dans le présent document.

Si l'évaluation des risques liés à la présence de nitrosamine ou les résultats des tests de confirmation (le cas échéant) indiquent un risque de présence d'une impureté de nitrosamine, aviser le PAS par courriel à sapd-pasm@hc-sc.gc.ca.

Pour protéger la santé et la sécurité des patients qui ont accès à des produits médicamenteux non autorisés, tout nouveau renseignement important sur l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits médicamenteux commercialisés dans le cadre du PAS devrait être transmis aux praticiens et au PAS.

12. Tests de confirmation lorsqu'une évaluation des risques conclut à l'absence de risque de contamination à la nitrosamine (mis à jour)

Les DAMM doivent effectuer une évaluation approfondie et rigoureuse des risques. Dans les lettres de Santé Canada du 2 octobre 2019 et du 15 décembre 2020, Santé Canada partageait certaines sources potentielles d'impuretés de nitrosamines. Consulter la [section 29](#) pour en savoir plus sur les facteurs de risque et les causes fondamentales possibles de la présence d'impuretés de nitrosamines.

Les DAMM devraient préparer un rapport comprenant les considérations, les étapes et les conclusions avec une justification. Le rapport devrait indiquer clairement les nitrosamines qui pourraient être formées, le cas échéant. Si l'on conclut qu'il n'existe pas de risque de présence de nitrosamines, on ne s'attend pas à ce que des tests de confirmation soient effectués.

Si un risque de formation ou de présence de nitrosamines est détecté, des tests de confirmation devraient être effectués en utilisant des méthodes adéquatement validées et suffisamment sensibles. À la suite des essais de confirmation, si une ou plusieurs impuretés de nitrosamines sont détectées à n'importe quel niveau dans un IPA ou un produit médicamenteux, Santé Canada doit en être informé immédiatement. Les adresses de déclaration sont indiquées à la [section 15](#).

13. Soumission des modifications de l'autorisation de mise sur le marché (mis à jour)

En ce qui concerne l'étape 3 (modifications de l'autorisation de mise sur le marché), les modifications devraient être soumises en temps opportun en format eCTD ou dans un autre format électronique que eCTD dans le Portail commun de demandes électroniques (PCDE).

Pour obtenir des renseignements concernant la classification des changements, la déclaration et les recommandations sur les données à l'appui, consulter les documents suivants :

- [Changements survenus après l'avis de conformité \(AC\) : Document sur la qualité](#)
- [Changements effectués après l'émission d'une identification numérique de drogue \(DIN\) – Ligne directrice](#)

Puisque ces modifications découlent de préoccupations de sécurité potentielles, les données scientifiques doivent faire l'objet d'un examen critique par Santé Canada, et l'autorisation subséquente doit être accordée avant la mise en œuvre par le fabricant. Par conséquent, les modifications pour les produits pharmaceutiques contenant des IPA synthétisés chimiquement et semi-synthétiques doivent être présentées en tant que Niveau I – Suppléments ou de demande de modification après l'émission d'une identification numérique de drogue (DIN), selon le cas. Concernant les produits biologiques et radiopharmaceutiques, les modifications doivent être présentées en tant que Niveau I – Suppléments, Niveau II – Préavis de modification ou de demande de modification après l'émission d'une DIN, selon le cas.

Lors du dépôt d'un supplément, d'un préavis de modification ou d'une demande de modification après l'émission d'une DIN pour l'autorisation de mise en marché, les demandeurs doivent indiquer clairement dans la lettre d'accompagnement que les changements concernent des problèmes liés aux nitrosamines.

14. Vente d'un produit médicamenteux si des changements (spécifications, contrôles) à l'autorisation de mise en marché (étape 3) soumis à titre de supplément, de préavis de modification ou d'une demande de modification effectuée après l'émission d'une DIN sont toujours à l'étude (mis à jour)

La commercialisation continue d'un produit médicamenteux dépend des niveaux d'impuretés de nitrosamine qui sont détectés et du risque de présence d'impuretés au moment de la notification à la Direction générale des opérations de

réglementation et de l'application de la loi (DGORR). Certains des résultats de l'évaluation de la DGORR peuvent comprendre des rappels ou des demandes d'arrêt de vente jusqu'à ce que les risques soient atténués et que des mesures correctives et préventives appropriées soient mises en place pour veiller à ce que tous les lots mis sur le marché répondent aux critères d'acceptation pour chaque impureté de nitrosamine (et les nitrosamines multiples, le cas échéant). Les deux résultats auraient une incidence sur la commercialisation continue du produit pendant l'examen du supplément, du préavis de modification ou de la demande de modification après l'émission d'une DIN. Consulter la [section 13](#).

15. Communication avec Santé Canada à la suite des essais de confirmation si des impuretés de nitrosamine sont détectées (mis à jour)

Les DAMM doivent informer immédiatement Santé Canada si des impuretés de nitrosamines sont détectées à n'importe quel niveau dans l'IPA, le produit médicamenteux ou les deux à la suite des essais de confirmation. Les DAMM doivent fournir une copie du rapport d'évaluation des risques et des résultats des tests de confirmation.

Ces informations devraient être envoyées selon les directives suivantes :

Tableau 1. Adresses et coordonnées

Emplacement de l'entreprise	Adresse d'envoi du rapport
Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve-et-Labrador, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard, Québec	Unité Est de la conformité des produits de santé 1001, rue Saint-Laurent Ouest, Longueuil (Québec) J4K 1C7 Téléphone : 450-646-1353 Sans frais : 1-800-561-3350 Courriel : goc-coq@hc-sc.gc.ca
Ontario	Unité Centre de la conformité des produits de santé 2301, avenue Midland, Toronto (Ontario) M1P 4R7 Téléphone : 416-973-1600 Sans frais : 1-800-267-9675 Courriel : insponoc-coon@hc-sc.gc.ca
Manitoba, Saskatchewan, Alberta, Colombie-Britannique, Yukon, Territoires du Nord-Ouest, Nunavut	Unité Ouest de la conformité des produits de santé Bureau 400-4595, Canada Way, Burnaby (Colombie-Britannique) V5G 1J9 Téléphone : 604-666-3350 Sans frais : 1-800-267-9675 Courriel : hpcw-cps@hc-sc.gc.ca

Si les nitrosamines ne sont pas détectées pendant les tests de confirmation (c'est-à-dire qu'elles sont inférieures à la limite de détection appropriée de la méthode d'essai validée), aucune communication à Santé Canada n'est nécessaire. Toutefois, le rapport d'évaluation des risques, les résultats des tests analytiques et la documentation de validation de la méthode d'analyse devraient être conservés par le DAMM et mis à la disposition de Santé Canada sur demande.

16. L'information nécessaire à l'évaluation des risques n'est pas fournie par le fabricant de l'IPA ou du produit médicamenteux

Les DAMM sont responsables de veiller à l'innocuité, à l'efficacité et à la qualité continues des médicaments sur le marché canadien. Lorsque des renseignements jugés essentiels à la réalisation de l'évaluation des risques n'ont pas été fournis au DAMM pour des raisons de confidentialité ou pour d'autres raisons, les DAMM peuvent solliciter les services d'un tiers (comme un consultant) pour travailler directement avec les fabricants pour achever l'évaluation des risques.

Le recours à un tiers peut également constituer une approche appropriée lorsque le DAMM :

- dispose de tous les renseignements nécessaires pour effectuer l'évaluation des risques du fabricant, **mais**
- n'a pas de personnel possédant les qualifications nécessaires (par exemple, la formation et l'expérience pratique pertinentes) pour effectuer l'évaluation des risques

Pour de plus amples renseignements sur les activités externalisées, veuillez consulter le document suivant :

- [Guide des bonnes pratiques de fabrication pour les produits médicamenteux \(GUI-0001\), C.02.012, interprétation 3-12](#)

Autrement, le DAMM devrait envisager de déléguer l'évaluation des risques aux fabricants d'IPA et de produits médicamenteux. Dans ce scénario, le DAMM continue de devoir garantir l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits médicamenteux.

Le DAMM devrait s'assurer, au moyen d'une vérification interne ou par un tiers, que :

- des évaluations des risques ont été effectuées par du personnel possédant des qualifications acceptables (une formation et une expérience pratique pertinentes)
- les fabricants ont tenu compte de tous les facteurs de risques et de toutes les origines possibles des impuretés de nitrosamines (y compris ceux mentionnés dans la lettre du 15 décembre 2020 concernant les produits biologiques et radiopharmaceutiques et ceux indiqués à la [section 29](#))

17. Autres attentes relatives aux DAMM si des impuretés de nitrosamines sont présentes dans l'IPA ou le produit médicamenteux (mis à jour)

Lorsqu'une ou plusieurs impuretés de nitrosamine sont détectées à la suite des essais de confirmation (pour les nitrosamines multiples, consulter la [section 27](#)), en plus d'[aviser](#) Santé Canada, on s'attend à ce que les DAMM :

- fournissent une évaluation des risques pour la santé posés par la présence de nitrosamines et les mesures à prendre, au besoin, pour les lots en circulation sur le marché canadien
 - Dans les cas où des mesures de rappel de produits seraient justifiées, le guide GUI0039 ([Guide pour le retrait de drogues et de produits de santé naturels](#)) de Santé Canada devrait être consulté pour obtenir les procédures à suivre
- indiquent si le produit est considéré comme médicalement nécessaire et si une perturbation de l’approvisionnement du produit est à prévoir
- fournissent un rapport d’enquête détaillé évaluant toutes les causes fondamentales possibles de la présence de l’impureté (ou impuretés) de nitrosamine détectée et décrivant les mesures correctives et préventives
 - mènent des enquêtes conformément aux procédures écrites
 - évaluent tous les changements éventuels aux installations, matériaux, équipements et/ou processus, visant à réduire les niveaux d’impuretés de nitrosamine, par un système formel de contrôle des changements
- établissent un plan d’atténuation des risques pour veiller à ce que, lors des prochaines étapes, les concentrations d’impuretés des nitrosamines soient constamment inférieures aux limites de doses acceptables (DA) à la fin de la période de contre-essais pour l’IPA ou de la durée de vie du produit médicamenteux (se reporter à la section 24 pour obtenir la liste des DA établies).

Les DAMM ne doivent pas oublier de soumettre les modifications à l’autorisation de mise en marché conformément à l’étape 3 de la lettre du 2 octobre 2019. Consulter la [section 13](#) sur la façon de soumettre les modifications.

Santé Canada peut également utiliser ces avis pour demander des mesures supplémentaires. Par exemple, l’origine des impuretés de nitrosamines peut être attribuée au type de procédé chimique utilisé, et le plan d’atténuation des risques peut nécessiter l’établissement d’une stratégie de contrôle par les fabricants pour chaque impureté de nitrosamine détectée conformément à la directive M7 de l’ICH.

Nous pouvons également demander des mesures supplémentaires à d’autres DAMM du même produit pour atténuer les risques cernés et protéger la santé et la sécurité de la population canadienne, au besoin.

Pour en savoir plus sur l’établissement des spécifications et des contrôles, consulter les [sections 34](#) et [35](#), respectivement.

18. Évaluation des progrès réalisés relativement à cette demande d’examen du risque lié à la présence d’impuretés de nitrosamines

Le 14 avril 2021, Santé Canada a envoyé une lettre faisant suite à celle du 2 octobre 2019. Elle demandait à tous les DAMM de produits médicamenteux contenant des ingrédients pharmaceutiques actifs synthétisés chimiquement et semi-synthétiques des renseignements sur l’état d’avancement de l’étape 1 (évaluations des risques).

De plus, Santé Canada pourrait faire l'évaluation au moyen de :

- vérifier l'état d'avancement, l'adéquation et la robustesse des évaluations de risques, des résultats des essais de confirmation et de toute autre document justificatif lié à cette demande pendant les inspections de BPF, les projets de gestion proactive des risques pour mesurer les progrès et la vérification de la conformité lors de la réception d'une plainte ou d'une notification
- la demande d'information au moment où des changements sont apportés à l'autorisation de mise en marché existante d'un produit ou à la licence d'établissement d'un médicament

Nous sommes conscients de l'importance de cette demande. Nous continuerons de mobiliser des intervenants afin d'examiner toutes les options pour gérer les risques associés aux nitrosamines.

19. Approche pour les produits médicamenteux dont la présentation est prévue ou qui sont déjà soumis à Santé Canada (mis à jour)

Dans le cas des IPA et des produits médicamenteux en cours de développement, la formation ou l'introduction d'impuretés de nitrosamines doit être évitée dès le départ, dans la mesure du possible.

Si la formation ou l'introduction de nitrosamines est inévitable, les processus de fabrication devraient avoir démontré leur capacité à réduire systématiquement les niveaux d'impuretés de nitrosamines à des niveaux inférieurs à la limite de dose acceptable. Une stratégie de contrôle, basée sur la compréhension du produit et du processus, devrait être établie pour chaque impureté de nitrosamine présente dans l'IPA et/ou le produit médicamenteux.

Dans le cas des produits médicamenteux dont la présentation est prévue ou qui ont déjà été soumis, les DAMM devraient procéder de façon proactive à une évaluation des risques pour déceler la présence éventuelle d'impuretés de nitrosamines dans le produit médicamenteux (si ce n'est pas déjà fait) en tenant compte des considérations et des étapes prévues pour les produits commercialisés dans les communications de Santé Canada. Dans le cas des présentations prévues, les sections pertinentes du format de dossier technique commun (Common Technical Document, [CTD]) de la présentation de drogue devraient inclure de l'information sur les évaluations des risques.

Un résumé des évaluations des risques liés aux impuretés de nitrosamines dans le produit médicamenteux doit être placé dans la section 3.2.P.2 du CTD. Ce résumé doit comprendre suffisamment de détails pour permettre à Santé Canada d'évaluer la pertinence et la rigueur de l'évaluation des risques. Les attentes relatives au contenu du résumé et à la discussion concernant les évaluations des risques se trouvent à la section 20.

Les résultats des tests de confirmation et la stratégie de contrôle mise à jour (le cas échéant) devraient également être inclus dans la présentation de drogue (par exemple, aux sections 3.2.S.2, 3.2.S.4, 3.2.S.7, 3.2.P.3, 3.2.P.4, 3.2.P.5, 3.2.P.8, etc.).

Pour les demandes soumises qui sont présentement en examen, on pourrait demander au DAMM et au promoteur de fournir l'évaluation des risques et les résultats des tests de confirmation dans le cadre du processus d'évaluation. Veuillez consulter la [section 20](#) pour en savoir plus.

20. Évaluation des risques liés à la présence possible d'impuretés de nitrosamines dans le cadre du contenu attendu des nouvelles présentations (mis à jour)

Les évaluations des risques liés à la présence d'impuretés de nitrosamines devraient être effectuées systématiquement pendant le développement de l'IPA et du produit médicamenteux. Les résultats de l'évaluation des risques liés aux impuretés de nitrosamines dans le produit médicamenteux et la justification de la stratégie de contrôle proposée à l'égard des impuretés de nitrosamine devraient être présentés aux fins d'évaluation dans les présentations de drogue nouvelle (PDN), les présentations abrégées de drogue nouvelle (PADN), les demandes d'identification numérique de drogues (DDIN) pour un produit pharmaceutique (accompagnées de données sur la chimie et la fabrication [C et F]), les demandes d'identification numérique de drogues pour un produit biologique (DDINB), les suppléments, les préavis de modification et les demandes de modifications après l'émission d'une DIN (consulter la [section 13](#)). Pour de plus amples renseignements sur les considérations relatives aux impuretés mutagènes et les principes de gestion des risques liés à la qualité, veuillez consulter les documents suivants :

- [Lignes directrices sur les bonnes pratiques de fabrication des drogues \(GUI-0001\)](#)
- [Bonnes pratiques de fabrication des ingrédients pharmaceutiques actifs \(GUI-0104\)](#)
- [Directive M7 de l'ICH](#)
- [Directive Q9 de l'ICH](#)

Tous les PDN, PADN, DDIN (avec les données C et F), DDINB et tous les suppléments, les préavis de modification et les demandes de modifications après l'émission d'une DIN (pour les changements de qualité qui peuvent influencer sur la présence possible d'impuretés de nitrosamines dans l'IPA ou le produit médicamenteux) devraient inclure un résumé et une discussion sur les évaluations des risques pour la formation ou la présence potentielle d'impuretés de nitrosamines dans le produit médicamenteux. Cette exigence est la suivante :

- à compter du 1^{er} avril 2021, pour les PDN, PADN et les suppléments de produits pharmaceutiques contenant des IPA synthétisés chimiquement et semi-synthétiques;

- à compter du 1^{er} avril 2021 pour les DDIN (avec les données C et F), y compris les demandes de modifications après l'émission d'une DIN pour des changements de qualité liés à des produits pharmaceutiques contenant des IPA synthétisés chimiquement et semi-synthétiques;
- à compter du 30 novembre 2021 pour les PDN, les suppléments et les préavis de modification pour des produits biologiques et radiopharmaceutiques;
- à compter du 30 novembre 2021 pour les DDINB et les demandes de modifications après l'émission d'une DIN pour des produits biologiques et radiopharmaceutiques.

Le résumé et la discussion sur l'évaluation des risques du produit médicamenteux doivent comprendre suffisamment de détails pour permettre à Santé Canada d'évaluer la pertinence et la rigueur de l'évaluation des risques. Ils doivent comporter une discussion sur les facteurs de risque et les causes fondamentales potentielles pris en compte en fonction des connaissances spécifiques du produit médicamenteux et de ses composants (y compris l'IPA). Les listes de contrôle qui ne sont pas suffisamment détaillées doivent être évitées. Le résumé et la discussion doivent comprendre les éléments suivants :

- identification de toute tierce partie (par exemple, fournisseurs, fabricants, consultants) qui a été autorisée à effectuer l'évaluation des risques au nom du demandeur;
- détermination des facteurs de risque intrinsèques et extrinsèques liés à la formation ou à l'introduction d'impuretés de nitrosamines provenant de tous les composants de produits médicamenteux et des considérations de qualité/conformité;
- identification des nitrosamines potentiellement formées ou introduites;
- information sur le processus établi ou les contrôles analytiques et la manière dont ils peuvent atténuer le risque;
- données scientifiques à l'appui (par exemple, résultats de tests de confirmation) et calculs;
- une conclusion générale sur le risque de présence de nitrosamines dans le produit médicamenteux, accompagnée d'une justification scientifique appropriée.

Pour les suppléments, les préavis de modification et les demandes de modifications après l'émission d'une DIN (pour les changements de qualité qui peuvent influencer sur la présence potentielle d'impuretés de nitrosamines dans l'IPA ou le produit pharmaceutique), le résumé et la discussion de l'évaluation des risques doivent porter sur l'impact des changements proposés sur les impuretés de nitrosamines par rapport au produit pharmaceutique approuvé.

Pour les demandes d'essais cliniques (DEC) (comme décrit à la section 9.1 de la directive M7 de l'ICH) :

- Dans le cas des essais cliniques de phase 1 d'une durée de 14 jours ou moins, inclure une description des efforts déployés pour atténuer les risques

de présence d'impuretés mutagènes axées sur les impuretés de classe 1 et de classe 2, ainsi que celles désignées par l'expression « cohorte préoccupante » (par exemple, les impuretés de nitrosamines)

- Pour les essais cliniques de phase 1 de plus de 14 jours et pour les essais cliniques de phase 2 et 3, inclure également les impuretés de classe 3 qui nécessitent des contrôles analytiques

Le défaut d'inclure ces renseignements pourrait entraîner des demandes de renseignements supplémentaires, des retards dans le processus d'examen et la prise de décisions négatives.

21. Contrôles pour détecter la présence de nitrosamines dans les IPA achetés pour la préparation en pharmacie

La [Politique sur la fabrication et la préparation en pharmacie de produits pharmaceutiques au Canada \(POL-0051\)](#) établit un cadre stratégique pour aider à distinguer les activités relatives à la préparation magistrale des produits médicamenteux des activités relatives à leur fabrication. Au Canada, la préparation des médicaments en pharmacie est une activité exercée surtout par les pharmaciens et fait partie intégrante de leur pratique professionnelle. Cette activité est réglementée par les organismes de réglementation provinciaux et territoriaux.

Cette politique indique que les préparations magistrales doivent être soit :

- produites à partir d'un IPA autorisé utilisé dans un produit médicamenteux homologué pour usage au Canada
- énumérées dans une pharmacopée reconnue (par exemple, USP/NF, Ph., Eur., Ph. Int., BP, Codex – Annexe B de la *Loi sur les aliments et drogues*)

Santé Canada recommande donc que les principes énoncés dans la lettre du 2 octobre 2019 et dans la présente directive soient pris en compte lors de l'achat d'IPA et de la préparation de produits en pharmacie.

Les professionnels de la santé et les entreprises qui font des préparations magistrales sont invités à consulter la [page Web sur les nitrosamines](#) pour se tenir au courant des médicaments et des rappels visés par la présence de nitrosamines. Cette page est mise à jour régulièrement et comprend également des renseignements généraux sur les impuretés de nitrosamine, les mesures prises par Santé Canada pour régler le problème et les résultats de nos tests.

Communications

22. Mobilisation des intervenants en vue d'assurer une communication continue avec l'industrie

Santé Canada est déterminé à partager l'information avec les intervenants et à maintenir la transparence, à mesure que nous continuons d'analyser et de mieux comprendre cette situation mondiale en pleine évolution.

Jusqu'à présent, Santé Canada a partagé ouvertement l'information avec les intervenants, y compris les sources possibles d'impuretés de nitrosamines, les causes fondamentales, les facteurs de risque et les nouvelles conclusions. Nous avons organisé des séances à l'intention des intervenants en janvier 2020, en février 2021 et en octobre 2021. Nous pourrions en organiser d'autres à l'avenir, au besoin.

Nous avons également créé une [page Web sur les impuretés de nitrosamine dans les médicaments](#). La page Web comprend ce qui suit :

- des résumés des produits médicamenteux qui ont été visés ou rappelés en raison de la présence de nitrosamines
- les résultats d'analyse des niveaux d'impuretés de nitrosamines dans plusieurs produits

Des discussions sont en cours pour déterminer les méthodes les plus appropriées et les plus efficaces pour continuer de mobiliser les intervenants à mesure que de nouveaux renseignements deviennent disponibles, afin d'assurer une approche coordonnée et uniforme pour régler cette question complexe.

23. Collaboration entre Santé Canada et les organismes de réglementation mondiaux au sujet des problèmes liés aux impuretés de nitrosamine dans les produits médicamenteux (mis à jour)

Santé Canada collabore régulièrement avec des partenaires internationaux en matière de réglementation, y compris ceux d'Europe, des États-Unis, du Japon, de la Suisse, de Singapour, de l'Australie et du Brésil, ainsi qu'avec l'Organisation mondiale de la Santé. Nous espérons mieux comprendre les problèmes liés aux impuretés de nitrosamines, harmoniser les exigences et les actions à prendre, le cas échéant, et partager l'information conformément à nos accords de confidentialité.

Les discussions entre le consortium d'autorités réglementaires se sont poursuivies, avec le Nitrosamines International Strategic Group (NISG), qui a été formé en 2018. Le NISG a commencé à se réunir régulièrement en mettant l'accent sur le partage des connaissances sur le marché et les autres mesures réglementaires. En raison d'un intérêt mutuel des organismes de réglementation participants du NISG à avoir des discussions plus approfondies sur les questions techniques et les développements scientifiques, un sous-groupe de ces mêmes organismes de réglementation, le Nitrosamines International Technical Working Group (NITWG), a été créé fin 2020.

La collaboration des experts techniques de qualité de ces partenaires réglementaires internationaux du NITWG a mené à l'élaboration et à la publication de l'article « Regulatory Experiences with Root Causes and Risk Factors for Nitrosamine Impurities in Pharmaceuticals » (Horne *et al.*) J. Pharm. Sci. 2023, DOI : <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.022>. Ce manuscrit a pour but de

communiquer les expériences et les renseignements actuels concernant la qualité sur les causes fondamentales, les facteurs de risque et les mesures d'atténuation des risques liés aux impuretés de nitrosamines dans les produits pharmaceutiques destinés aux humains.

Lorsqu'elles déterminent les mesures réglementaires appropriées pour remédier à la présence d'impuretés de nitrosamine dépassant la limite acceptable dans les produits médicamenteux à usage humain, les juridictions individuelles doivent déterminer des délais et les mesures pour protéger au mieux la sécurité des patients tout en respectant le cadre réglementaire.

Innocuité

24. Limites jugées acceptables par Santé Canada pour les impuretés de nitrosamine (mis à jour)

Les limites acceptables ont été établies pour 26 nitrosamines (tableau 2). Ces limites acceptables sont jugées appropriées pour toutes les voies d'administration.

Tableau 2. Limites acceptables établies pour certaines nitrosamines

Nitrosamine	Limite acceptable (ng/jour)*
Acide <i>N</i> -nitroso-méfénamique	78 000
<i>N</i> -nitroso-diphenylamine	78 000
<i>N</i> -nitroso-diethanolamine (NDELA)	1 900
<i>N</i> -nitroso-méthylphénidate	1 300
<i>N</i> -nitroso-pipéridine (NPIP)	1 300
<i>N</i> -nitroso-paroxétine	1 300
<i>N</i> -nitroso-morpholine (NMOR)	127,0
<i>N</i> -nitroso-duloxétine (NDLX)	100,0
4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-(butanone) (NNK)	100,0
<i>N</i> -nitroso-fluoxétine	100,0
Diméthylnitrosamine (NDMA)	96,0
Acide <i>N</i> -nitroso-4-(méthylamino)butyrique (NMBA)	96,0
1-méthyl-4-nitrosopipérazine (MNP)	96,0
<i>N</i> -nitroso-varénicline (NNV)	37,0
7-nitroso-3-(trifluorométhyl)-5,6,7,8-tétrahydro[1,2,4]triazolo-[4,3-a]pyrazine (NTTP)	37,0
<i>N</i> -nitroso-1,2,3,6-tétrahydropyridine (NTHP)	37,0
<i>N</i> -nitroso-diéthylamine (NDEA)	26,5
<i>N</i> -nitroso-diisopropylamine (NDIPA)	26,5
<i>N</i> -nitroso-éthylisopropylamine (NEIPA)	26,5
<i>N</i> -nitroso-dibutylamine (NDBA)	26,5
<i>N</i> -nitroso-dipropylamine (NDPA)	26,5
<i>N</i> -nitroso-rasagiline	18,0
<i>N</i> -nitroso-dabigatran	18,0
<i>N</i> -nitroso-tamsulosin	18,0
<i>N</i> -nitroso-nortriptyline (NNORT)	8,0
<i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -nitroso-phénéthylamine (NMPEA)	8,0

*La limite doit être appliquée à la dose quotidienne maximale du produit médicamenteux.

Dans le cas de la NDMA et de la NDEA, il y avait suffisamment de données sur la cancérogénicité pour extrapoler de façon linéaire la dose entraînant une incidence des tumeurs chez 50 % des animaux d'expérience auxquels elle est administrée (DT₅₀) à un excès du risque de cancer de 1 sur 10⁵, en utilisant la valeur DT₅₀ la plus pertinente dans la base de données sur la puissance cancérogène.

Il n'y avait pas suffisamment de données sur la cancérogénicité pour établir des limites propres à un composé pour certaines nitrosamines (par exemple, NMBA, NDIPA, NEIPA, NDBA et MNP). Pour cette raison, une évaluation de la relation structure-activité (RSA) a été effectuée afin de déterminer si des données suffisantes sur la cancérogénicité étaient disponibles pour un composé structurellement similaire ou, si elles n'étaient pas disponibles, déterminer si la nitrosamine devrait être chimiquement plus ou moins puissante que la NDMA ou la NDEA.

Dans le cas d'une impureté de nitrosamine non incluse dans le tableau, les DAMM et les demandeurs devraient consulter la directive M7 de l'ICH pour obtenir des recommandations sur la façon de calculer une limite acceptable. Dans les cas où il n'y aurait pas suffisamment de données sur la cancérogénicité d'une impureté de nitrosamine, les DAMM et les demandeurs peuvent :

- appliquer par défaut un seuil de risque toxicologique de 18 ng/jour pour les impuretés de nitrosamine propre à la classe
- effectuer une évaluation de la relation structure-activité par lecture croisée pour justifier une limite supérieure à 18 ng/jour

Conformément aux pratiques internationales en matière de réglementation, Santé Canada continuera d'utiliser des calculs fondés sur la masse (plutôt que des calculs fondés sur la molarité) pour calculer les limites acceptables pour les impuretés de nitrosamine lorsqu'un analogue est sélectionné pour la lecture croisée, et s'attend à ce que les demandeurs et les DAMM fassent de même

Les DAMM et les demandeurs devraient également consulter les sections suivantes pour obtenir de plus amples renseignements :

- [section 27](#) sur la présence de nitrosamines multiples
- [section 28](#) sur l'application d'une limite inférieure à la durée de vie
- [section 31](#) sur les nitrosamines qui devraient être incluses dans les évaluations des risques et les essais de confirmation

25. Limites acceptables pour les impuretés de nitrosamine présentes dans les produits médicamenteux qui sont visés par la directive S9 de l'ICH ou lorsque l'IPA est génotoxique

Si une impureté de nitrosamine est détectée dans un produit pharmaceutique, biologique ou radiopharmaceutique destiné à des indications pour les cancers avancés (définies dans la portée de la directive S9 de l'ICH), l'impureté peut être contrôlée conformément aux recommandations du document de questions et réponses de la directive S9 de l'ICH.

Si une impureté de nitrosamine est identifiée dans un produit médicamenteux dont l'IPA est génotoxique à des concentrations thérapeutiques, l'impureté peut être contrôlée selon les limites pour les impuretés non mutagènes. Reportez-vous aux directives Q3A et Q3B de l'ICH.

26. Communication de l'information si les limites de dose acceptables sont révisées à l'avenir

Santé Canada continue de collaborer avec les organismes de réglementation internationaux pour déterminer les limites DA pour les impuretés de nitrosamines. Santé Canada a l'intention de communiquer en temps opportun aux DAMM tout changement apporté aux limites DA des impuretés de nitrosamines.

Les limites provisoires acceptables avaient été originellement communiquées aux DAMM pour cinq impuretés de nitrosamine dans les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (aussi appelés « sartans »). Elles étaient en place jusqu'au 30 septembre 2020 et ne seront pas réduites à un niveau inférieur.

27. Limite de dose acceptable si plusieurs nitrosamines sont détectées dans un IPA ou un produit médicamenteux

Si un IPA ou un produit médicamenteux risque de contenir plus d'une impureté de nitrosamine actuelle ou potentielle, l'exposition quotidienne totale (cumulée) devrait être limitée à celle de la nitrosamine ayant la limite acceptable la plus prudente selon la dose quotidienne maximale du produit médicamenteux.

Exemples :

- Si un produit médicamenteux contient à la fois de la NDMA et du NMBA, l'exposition quotidienne totale ou cumulative des deux nitrosamines devrait être limitée à 96,0 ng/jour.
- Si un produit médicamenteux contient à la fois de la NDMA et de la NDEA, l'exposition quotidienne totale ou cumulative des deux nitrosamines devrait être limitée à 26,5 ng/jour.

Si un demandeur ou un DAMM propose de vérifier la présence de multiples impuretés de nitrosamine dans un IPA ou un produit médicamenteux à l'aide d'une autre méthode, Santé Canada évaluera l'acceptabilité de l'approche au cas par cas. Toute autre méthode proposée devrait garantir que l'excès de risque de cancer ne dépasse pas 1 sur 100 000.

28. Détermination d'une limite d'une durée moindre que la durée de vie (LTL) en tenant compte des principes énoncés dans la directive M7 de l'ICH si une impureté de nitrosamine est présente dans un produit médicamenteux qui est administré pendant moins qu'une durée de vie (mis à jour)

En tenant compte des profils de risque des nitrosamines et de la possibilité d'un effet biologique additif, les limites indiquées dans le [tableau 2](#) sont considérées comme appropriées pour l'administration d'un produit médicamenteux pendant une durée moindre que la durée de vie ou pendant toute la durée de vie.

Si une impureté de nitrosamine ne peut être contrôlée selon la limite DA, Santé Canada pourrait considérer une limite provisoire acceptable de nitrosamine supérieure à la limite DA. Nous le ferons au cas par cas et seulement dans des

circonstances exceptionnelles (par exemple, pour éviter une pénurie de produits médicamenteux jugés médicalement nécessaires ou médicalement importants). Lorsqu'un demandeur ou un DAMM propose une limite provisoire supérieure à la limite DA pour une impureté de nitrosamine, Santé Canada tiendra compte de ce qui suit :

- la nécessité médicale ou l'importance médicale du produit médicamenteux
- les niveaux d'impuretés observés dans des lots représentatifs
- les autres facteurs de gestion des risques (par exemple, la disponibilité des produits médicamenteux de remplacement sur le marché canadien)

Nous considérerons une limite provisoire supérieure à la limite DA pour une impureté de nitrosamine comme mesure transitoire seulement, jusqu'à ce que des changements appropriés visant à réduire le niveau de l'impureté de nitrosamine à une valeur égale ou inférieure à la limite DA ait été mis en œuvre mis en place.

Qualité

29. Facteurs de risque et causes fondamentales possibles à prendre en considération pour la présence d'impuretés de nitrosamine dans les produits pharmaceutiques destinés à l'usage humain lors de l'évaluation des risques (mis à jour)

La connaissance des facteurs de risque et des causes fondamentales possibles de la présence d'impuretés de nitrosamines continue d'évoluer. Les demandeurs et les DAMM devraient se tenir au courant des facteurs de risque et des causes fondamentales possibles que Santé Canada et d'autres organismes de réglementation ont cernés dans leurs guides et publications évalués par les pairs (par exemple, voir Horne *et al. J. Pharm. Sci.* 2023, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.12.022>). La formation ou l'introduction de nitrosamines peut se produire au cours du processus de fabrication de l'IPA ou du produit médicamenteux. Elle peut également se produire par des mécanismes de dégradation au cours de la période de nouvelle analyse de l'IPA et de la durée de conservation du produit médicamenteux.

Une conception et/ou des contrôles inadéquats des processus, ainsi que des lacunes dans la surveillance de la qualité et de la conformité, peuvent contribuer à la présence d'impuretés de nitrosamine dans les IPA et les produits médicamenteux au-delà des limites DA. Les demandeurs et les DAMM devraient tenir compte à la fois des facteurs intrinsèques et extrinsèques lorsqu'ils évaluent les risques liés à la présence d'impuretés de nitrosamines.

Les causes fondamentales possibles et confirmées et les facteurs de risque liés à la présence de nitrosamines dans les produits médicamenteux comprennent les suivantes :

- Nitrosation d'une amine secondaire ou tertiaire pendant la fabrication d'IPA ou de produits médicamenteux, avec élimination en aval insuffisante de la nitrosamine formée, et/ou pendant le stockage d'IPA ou de produits médicamenteux (les conditions courantes de nitrosation impliquent la combinaison d'amines et d'ions nitrite dans des conditions acides)
 - Les sources d'amines comprennent les IPA, les intermédiaires d'IPA, les matières de départ, les réactifs, les solvants, les catalyseurs, les produits secondaires de réaction et les produits de dégradation. Certains ingrédients non médicinaux peuvent également contenir des amines dans leur structure. Les amines responsables de la formation de nitrosamines stables comprennent les amines secondaires et les amines tertiaires. Les sels d'ammonium quaternaire sont également des précurseurs potentiels des nitrosamines. Les amines primaires et tertiaires peuvent contenir des amines secondaires sous forme d'impuretés. Les amines peuvent être présentes sous forme d'impuretés dans les amides ou se former par la dégradation des amides (par exemple, par l'hydrolyse). La nitrosation d'amines tertiaires suivie de la désalkylation peut produire une ou plusieurs amines secondaires, qui peuvent ensuite subir une nitrosation pour produire de multiples nitrosamines.

- Les précurseurs et les sources des agents de nitrosation comprennent :
 - l'ion nitrite utilisé intentionnellement dans un procédé de fabrication (par exemple, comme utilisé dans la chimie de la diazotation ou comme agent réducteur de l'ion azote)
 - le nitrite présent sous forme d'impureté dans les réactifs (par exemple, l'azoture de sodium), les ingrédients non médicinaux courants (par exemple, la cellulose microcristalline, le stéarate de magnésium)
 - les oxydes d'azote (par exemple, NO, N₂O₃)
 - l'acide nitrique
 - les halogénures de nitrosyle
 - les nitrites d'alkyle et les composés nitrés (par exemple, le nitrométhane)
 - l'eau potable et/ou l'eau purifiée contenant du nitrite
- Utilisation d'une nitrosamine comme matière de base ou intermédiaire synthétique, avec conversion incomplète de la nitrosamine et/ou élimination en aval insuffisante
- Réaction de l'ion nitrite et d'une amine dans des conditions de procédé avec pH > 7 sous catalyse par un composé carbonylé, avec élimination en aval insuffisante
- Oxydation d'un groupe fonctionnel hydrazine dans un IPA, matière de base, intermédiaire ou réactif pour produire une nitrosamine, avec élimination en aval insuffisante
- Utilisation de certains matériaux dans les composants de fermeture des conteneurs, tels que :
 - nitrocellulose, que l'on trouve dans certaines feuilles de couverture contenant un apprêt d'impression à base de nitrocellulose utilisées pour l'emballage alvéolé
 - certains types d'accélérateurs de vulcanisation (par exemple, diéthylthiocarbamate de sodium, thiourée, thiruam) utilisés dans la fabrication du caoutchouc
- Utilisation de matériaux recyclés (par exemple, solvants, réactifs, catalyseurs) contaminés par des nitrosamines et/ou des précurseurs de nitrosamine
- Contamination croisée de matériaux contenant des nitrosamines ou leurs précurseurs dans des installations où sont fabriqués plusieurs produits (par exemple, par l'utilisation d'équipement partagé)
- Mauvais fonctionnement d'une étape du processus (par exemple, pendant les séparations de phase liquide-liquide), destinée à éliminer les nitrosamines
- Utilisation de certaines opérations de fabrication qui pourraient faciliter le contact entre les précurseurs de nitrosamine (par exemple, granulation humide) ou introduction d'agents ou de précurseurs de nitrosation (par exemple, des oxydes d'azote pendant le séchage sur lit fluidisé)

30. Composants des produits médicamenteux à prendre en compte dans les évaluations des risques (mis à jour)

Tous les composants du produit médicamenteux devraient être considérés comme des sources potentielles d'impuretés de nitrosamine, ou de leurs agents de nitrosation et amines précurseurs, dans le contexte du processus désigné et des conditions d'entreposage. Par exemple, certains excipients peuvent contenir des niveaux résiduels de nitrite (voir Wu, Y. *et al.* AAPS PharmSciTech 2011, 12(4), 1246-1263 et Boetzel *et al.* *J. Pharm. Sci.* 2022, DOI:https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.04.016) ou d'amines réactives dans leur structure moléculaire, ce qui, dans certaines procédures de fabrication ou conditions d'entreposage, peut mener à la formation d'impuretés de nitrosamine.

Consulter la [section 29](#) pour en savoir plus sur les facteurs de risque et les causes fondamentales possibles à prendre en considération.

31. Impuretés de nitrosamines à prendre en compte dans l'évaluation des risques (étape 1) et les essais de confirmation (étape 2)

Compte tenu du caractère unique de chaque processus de fabrication d'IPA et de produit médicamenteux, il convient de noter que la liste des nitrosamines figurant au [tableau 2](#) (consulter la [section 24](#)) des présentes lignes directrices n'est pas exhaustive et ne représente pas toutes les nitrosamines potentiellement présentes dans les IPA et les produits médicamenteux. À l'inverse, les nitrosamines figurant au [tableau 2](#) peuvent ne pas être des impuretés potentielles dans tous les IPA et les produits médicamenteux.

Les DAMM et les demandeurs devraient s'assurer que les évaluations des risques envisagent et déterminent les possibilités de toutes les impuretés de nitrosamines qui pourraient être formées ou introduites. Toutes les nitrosamines susceptibles d'être formées ou introduites doivent être incluses dans le programme de tests de confirmation (étape 2).

Dans le cas des nitrosamines qui ne figurent pas dans le [tableau 2](#), les DAMM et les demandeurs devraient suivre les principes énoncés dans la directive M7 de l'ICH sur les impuretés mutagènes pour établir une limite acceptable. Consulter la [section 24](#) pour des renseignements supplémentaires.

32. Méthodes d'essai fournies par Santé Canada

Plusieurs organismes de réglementation, dont Santé Canada, le Réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments et la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, ont publié et partagé des méthodes d'essai. Ces méthodes peuvent être utilisées, bien qu'il n'y ait aucune obligation de le faire.

Dans tous les cas, les entreprises devraient utiliser des méthodes analytiques adéquatement validées et suffisamment sensibles et effectuer des essais dans une installation conforme aux bonnes pratiques de fabrication. Si d'autres méthodes sont utilisées, il n'est pas nécessaire de vérifier la méthode auprès de Santé Canada avant de l'utiliser.

Les méthodes d'analyse devraient être de nature quantitative (au lieu des tests basés sur les limites) et devraient être entièrement validées avant le début des tests de confirmation. S'ils sont utilisés, les tests basés sur les limites devraient être accompagnés d'une justification scientifique appropriée dans la documentation sur l'évaluation des risques. Par exemple :

- une démonstration que le test de limite est valide à la limite acceptable ou en dessous de celle-ci.
- des preuves à l'appui qui indiquent qu'il n'y a pas d'augmentation de la concentration d'impuretés de nitrosamines au fil du temps

Sauf justification contraire, la validation de la méthode devrait être faite en utilisant le produit médicamenteux dont l'utilisation est autorisée au Canada.

Lorsqu'il existe plusieurs concentrations d'un produit médicamenteux et que la validation est susceptible de couvrir de nombreuses concentrations, la justification du choix de la concentration du produit utilisée pour la validation devrait être décrite dans le protocole de validation.

33. Validation de la limite de quantification (LQ) pour les procédures d'analyse des impuretés de nitrosamine

La LQ des procédures analytiques qui sont destinées à l'analyse quantitative des impuretés de nitrosamine devrait être égale ou inférieure à la limite acceptable la plus prudente pour les nitrosamines détectées dans un IPA ou un produit médicamenteux. Les procédures analytiques peuvent devoir être validées avec des LQ bien inférieures à la limite acceptable la plus prudente pour les nitrosamines présentes, si l'on prévoit une vérification périodique ou l'absence de tests pour le produit médicamenteux.

34. Inclusion de tests de routine pour les impuretés de nitrosamine dans les spécifications de l'IPA et/ou du produit médicamenteux

La spécification de l'IPA devrait inclure un test et un critère d'acceptation pour chaque impureté de nitrosamine dans les cas suivants :

- lorsque le risque de présence de nitrosamine est considéré comme élevé
- lorsque la concentration de toute nitrosamine se trouve à des niveaux significatifs (par exemple, plus de 30 % de la limite acceptable) durant des tests de confirmation

Exemples où le risque de nitrosamines est considéré comme élevé :

- potentiel de formation de nitrosamines lors du stockage
- présence de groupes fonctionnels précurseurs de nitrosamine dans l'IPA
- formation ou introduction tardive d'une impureté de nitrosamine dans le processus de fabrication

Lorsque plusieurs nitrosamines sont potentielles et/ou détectées dans un IPA, une limite cumulative pour les nitrosamines basées sur la limite acceptable la plus prudente des nitrosamines présentes devrait également être incluse dans la spécification.

Des tests de routine pour les impuretés de nitrosamine devraient être inclus dans la spécification du produit médicamenteux dans les cas suivants :

- le potentiel d'introduction de nitrosamine durant la fabrication, le conditionnement et le stockage du produit médicamenteux est déterminé
- une impureté de nitrosamine est détectée dans le produit médicamenteux durant les tests de confirmation et la cause fondamentale est inconnue

Lorsqu'un tel risque est détecté, il convient d'inclure un critère de test et d'acceptation pour les spécifications de libération et de durée de conservation. Lorsque plusieurs nitrosamines sont potentielles et/ou détectées, le contrôle des nitrosamines totales en utilisant la limite acceptable la plus prudente des nitrosamines potentielles et/ou détectées doit être inclus dans la spécification. Par ailleurs, des limites de contrôle exprimées sur la base d'une impureté individuelle (par exemple, une limite pour chaque nitrosamine fixée à un pourcentage de sa limite acceptable de sorte que la somme des limites acceptables en % pour chaque nitrosamine spécifiée ne dépasse pas 100 %) peuvent être proposées avec une justification appropriée. D'autres approches pour établir une spécification appropriée lorsque plusieurs nitrosamines sont concernées peuvent être acceptables si elles sont dûment justifiées.

Les DAMM devraient tester tous les nouveaux lots de produits médicamenteux pour les nitrosamines et ne mettre sur le marché que les lots qui répondent aux critères d'acceptation des nitrosamines individuelles (et multiple, le cas échéant). Les tests de routine de tous les lots de produits médicamenteux devraient se poursuivre jusqu'à ce que la cause fondamentale soit pleinement comprise et que d'autres contrôles ou mesures d'atténuation des risques (par exemple, contrôles de processus, spécifications des matières premières, etc.) aient été mis en œuvre. Il faut veiller à ce que les impuretés de nitrosamine soient systématiquement en dessous de la limite acceptable à l'avenir.

35. Options de contrôle possibles des impuretés de nitrosamine dans l'IPA

Les options de contrôle des impuretés de nitrosamines incluent :

- des tests de routine sur l'IPA (option 1 de la directive M7 de l'ICH)
- un contrôle dans les spécifications d'un produit intermédiaire avec un critère d'acceptation à la limite DA (option 2 de la directive M7 de l'ICH) (lorsque la ou les causes fondamentales de la présence de nitrosamine ont été établies sans équivoque)
- un contrôle dans les spécifications d'un produit intermédiaire avec un critère d'acceptation qui dépasse la limite DA (option 3 de la directive M7 de l'ICH) (lorsque la ou les causes fondamentales ont été établies sans équivoque et que la justification de la limite proposée est appuyée par une compréhension des contrôles, du devenir, de l'élimination et des processus connexes [par exemple, études d'ajout volontaire et d'élimination])

Les propositions relatives à une stratégie de contrôle à l'égard des impuretés de nitrosamines dans une nouvelle demande d'autorisation de mise sur le marché (option 4 de la directive M7 de l'ICH) seront évaluées au cas par cas. Une proposition de stratégie de contrôle (option 4 de la directive M7 de l'ICH) peut ne pas convenir lorsque la concentration de toute impureté de nitrosamine dans un IPA est supérieure à 30 % de la limite acceptable. Toutefois, une telle stratégie peut être acceptable lorsque la compréhension du procédé a été démontrée par des études « sur le devenir et d'élimination », par l'identification des paramètres du procédé qui ont une incidence sur les niveaux d'impuretés de nitrosamine et lorsque la stratégie est appuyée par des données analytiques appropriées. Les calculs de prévision du facteur d'élimination devraient être appuyés par des données analytiques appropriées.

Cette information devrait être fournie dans la nouvelle demande d'autorisation de mise en marché, avec des copies des procédures analytiques et des rapports de validation de la méthode.

Consulter également la [section 34](#) pour obtenir de l'information sur les tests de routine pour les impuretés de nitrosamine dans l'IPA et/ou la spécification du produit médicamenteux.

36. Attentes en matière de tests de confirmation (étape 2)

Pendant les tests de confirmation, les DAMM devraient tester le produit médicamenteux pour déterminer les niveaux d'impuretés de nitrosamines.

La mise à l'essai de l'IPA est également recommandée si l'évaluation des risques indique que l'IPA est une source potentielle d'impuretés de nitrosamines dans le médicament. Dans de tels cas, les résultats des tests de l'IPA peuvent être utilisés pour appuyer les études des causes fondamentales et l'élaboration d'une stratégie de contrôle justifiée des impuretés de nitrosamines dans l'IPA.

37. Laboratoires d'analyse effectuant des essais de nitrosamine et inscription sur la LEPP

Le laboratoire d'analyse utilisé pour les tests de confirmation de la présence de nitrosamines (étape 2) n'a pas à être inscrit sur la LEPP pour le moment. Toutefois, dans tous les cas, les tests de confirmation doivent être effectués dans une installation conforme aux BPF. Un laboratoire d'analyse étranger, s'il est utilisé pour effectuer les essais de confirmation de la nitrosamine, doit :

- avoir été jugé conforme aux BPF par Santé Canada
- faire l'objet d'une inspection valide des BPF par un organisme de réglementation compétent ou qualifié qui démontre une conformité aux normes actuelles des BPF

Les médicaments de spécialité médicale sont ceux qui ne nécessitent pas d'ordonnance, mais qui sont généralement prescrits par un médecin praticien à titre de produits d'usage professionnel (par exemple, solutions d'hémodialyse, nitroglycérine). En ce qui concerne les tests de médicaments de spécialité médicale et en vente libre, un rapport d'audit d'entreprise ou de consultant est acceptable pour démontrer la conformité aux BPF si aucun rapport d'inspection par des organismes de réglementation ou des organismes qualifiés n'est disponible.

Pour en savoir plus sur les éléments de preuve acceptables concernant les BPF et les exigences réglementaires, consulter les directives suivantes :

- [Comment démontrer la conformité des établissements étrangers avec les bonnes pratiques de fabrication des médicaments \(GUI-0080\)](#)

Toutefois, les laboratoires d'analyse doivent être mentionnés dans l'annexe pertinente de la LEPP s'ils effectuent les tests suivants :

- tests de nitrosamine utilisés pour libérer des IPA et des produits médicamenteux destinés au marché canadien
- tests faisant partie de la spécification de l'IPA ou du produit médicamenteux, notamment
 - les tests imposés au titre des modalités relatives aux sartans

Pour obtenir des conseils sur les attentes de Santé Canada à l'égard des installations d'analyse ou pour toute autre question connexe, veuillez envoyer un courriel à foreign.site-etranger@hc-sc.gc.ca.

38. Nombre et types de lots de produits médicamenteux devant être testés dans le cadre des tests de confirmation des produits commercialisés et des présentations de nouveaux produits (mis à jour)

Pour les produits commercialisés, le nombre de lots à tester doit être proportionnel au risque. Voici des exemples de risques élevés :

- formation ou introduction tardive d'une impureté de nitrosamine dans un procédé de fabrication
- présence de groupes fonctionnels précurseurs de nitrosamine dans l'IPA
- potentiel de formation de nitrosamines lors du stockage

Les DAMM et les fabricants devraient soumettre à des tests un nombre représentatif de lots du produit médicamenteux, le cas échéant, en fonction de l'évaluation des risques (par exemple, des lots qui sont représentatifs des sources des composants, des procédés et des sites de fabrication, des dates de fabrication).

Si la cause fondamentale de la présence de nitrosamine a été déterminée et démontrée scientifiquement, et qu'on s'attend à ce que les niveaux d'impuretés soient uniformes d'un lot à l'autre (par exemple, comme le démontrent les études d'ajout volontaire et d'élimination), des tests devraient être effectués sur 10 % des lots annuels, ou 3 par année, selon la valeur la plus élevée. Les tests doivent comprendre à la fois les lots nouvellement produits et les échantillons conservés des lots qui n'ont pas atteint leur date d'expiration. Si moins de 3 lots sont fabriqués chaque année, tous les lots qui n'ont pas atteint leur date d'expiration doivent être testés.

Il n'est pas nécessaire de soumettre les plans ou protocoles d'essai (par exemple, un protocole pour le nombre et le type de lots à tester) à Santé Canada aux fins de l'évaluation et de l'approbation avant d'entreprendre des tests de confirmation.

Si des impuretés de nitrosamine sont détectées à des concentrations importantes (approchant, atteignant ou dépassant les limites acceptables), des lots supplémentaires du produit médicamenteux sur le marché canadien et qui n'ont pas atteint leur date d'expiration devraient faire l'objet de tests de confirmation. Dans de tels cas, les DAMM pourraient être tenus de tester tous les lots sur le marché canadien qui n'ont pas atteint leur date d'expiration.

Pour les PDN, les PADN, les DDIN (avec données C et F), les DDINB, les suppléments, les préavis de modification et les demandes de modifications après l'émission d'une DIN (pour les changements de qualité qui peuvent avoir un impact lié à la présence potentielle de nitrosamines dans la substance médicamenteuse ou le produit médicamenteux, veuillez consulter la [section 13](#)), au moins 6 lots pilotes ou 3 lots à l'échelle commerciale devraient être soumis à des tests de confirmation lorsqu'un risque de nitrosamines a été détecté. Un plus grand nombre de résultats de lots doivent être soumis à une évaluation lorsque le risque de présence de nitrosamine est élevé. En voici quelques exemples :

- la formation ou l'introduction tardive d'une impureté de nitrosamine
- la présence de groupes fonctionnels précurseurs de nitrosamine dans l'IPA
- les problèmes de stabilité liés à la formation de nitrosamines pendant la période de contre-essai ou de durée de conservation

Des tests de stabilité des lots pour une impureté de nitrosamine devraient être effectués dans les cas suivants :

- il existe un risque que les concentrations de nitrosamine augmentent dans l'IPA ou le produit médicamenteux au fil du temps
- le potentiel d'augmentation au fil du temps n'est pas clair

Le cas échéant, la présentation du médicament doit contenir au moins 6 mois de données sur la stabilité recueillies sous des conditions accélérées et à long terme dans le ou les systèmes de fermeture de contenant proposés dans le cadre des essais de détection d'impuretés de nitrosamine.