

Bilag II

Ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Betingelser for markedsføringstilladelse	Tidsfrist
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelse skal sikre, at fremstillingsprocessen for de aktive stoffer, der anvendes i det færdige produkt, undersøges for den mulige risiko for dannelse af N-nitrosaminer, og at den ændres som nødvendigt for at minimere nitrosaminkontaminering så meget som muligt i overensstemmelse med de anbefalinger, der blev vedtaget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler den 25. juni 2020 i proceduren i henhold til artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 vedrørende nitrosaminurenheder i lægemidler til mennesker (artikel 5, stk. 3-procedure).</p>	17. april 2021
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at fremstillingsprocessen for det færdige produkt undersøges for den mulige risiko for dannelse af N-nitrosaminer, og at den ændres som nødvendigt for at minimere nitrosaminkontaminering så meget som muligt i overensstemmelse med anbefalingerne, der blev vedtaget af Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler den 25. juni 2020 i proceduren i henhold til artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 vedrørende nitrosaminurenheder i lægemidler til mennesker.</p>	26. september 2022
<p>Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal for alle N-nitrosaminer sikre, at der indføres en kontrolstrategi for de batcher af aktivt stof, der anvendes i deres færdige produkter.</p>	17. april 2019 (sidste dato for de kommissionsafgørelser, der er relateret til artikel 31-indbringelsessagen, og som blev vedtaget i 2019 ¹)
<p>For N-nitrosodimethylamin (NDMA) og N-nitrosodiethylamin (NDEA) skal indehaverne af markedsføringstilladelse indføre følgende specifikationer:</p> <p>Der bør implementeres grænseværdier for NDMA (96 ng/dag) og NDEA (26,5 ng/dag) i det færdige produkt. Grænseværdien bør beregnes ved at dividere den respektive grænse (ng) med den maksimale daglige dosis (mg) af et givet produkt som afspejlet i produktresuméet.</p> <p>Grænseværdien vil typisk skulle angives i specifikationen for det færdige produkt.</p> <p>Udeladelse fra specifikationen er kun berettiget, hvis det kan påvises, at koncentrationen af de respektive N-nitrosaminer konsistent er højst 10 % af den ovenfor definerede grænseværdi, og at kerneårsagen er identificeret og godt forstået.</p> <p>Det er kun berettiget at springe testningen over, hvis det kan påvises, at koncentrationen af de respektive N-nitrosaminer konsistent er højst 30 % af de ovenfor definerede grænseværdier, og at kerneårsagen er identificeret og godt forstået.</p>	30. juni 2021

¹ Kommissionens gennemførelsesafgørelse C(2019)3157 (final) af 17.4.2019, jf. artikel 31 i Europa-Parlamentets og Rådets direktiv 2001/83/EF, vedrørende den markedsføringstilladelse, der blev udstedt ved afgørelse C(2016)1906 (final) for "Amlodipin/Valsartan Mylan - amlodipin/valsartan", et lægemiddel til mennesker

I overensstemmelse med de anbefalinger, der er vedtaget vedrørende N-nitrosaminurenheder i lægemidler til mennesker (artikel 5, stk. 3-procedure), skal det i de tilfælde, hvor samtidig forekomst af de ovenfor anførte N-nitrosaminer i det samme færdige produkt er konstateret, sikres, at den kumulative risiko for disse N-nitrosaminer ikke overstiger en livstidskræftrisiko (livslang eksponering) på 1:100.000. Det er også muligt at anvende en alternativ tilgang, hvor summen af disse to N-nitrosaminer ikke overstiger grænseværdien for det mest potente N-nitrosamin, der er identificeret (NDEA). Den valgte tilgang i et givet tilfælde skal behørigt begrundes af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at kontrolstrategien for alle N-nitrosaminer opdateres i overensstemmelse hermed.