

Παράρτημα ΙΙ
Τροποποιήσεις των όρων για την(τις) άδεια(-ες) κυκλοφορίας

Όροι για την άδεια κυκλοφορίας	Αναμενόμενη ημερομηνία
<p>Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι οι διεργασίες παρασκευής των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται για τα τελικά προϊόντα έχουν εξετασθεί για τον δυνητικό κίνδυνο σχηματισμού N-νιτροζαμινών και έχουν πραγματοποιηθεί οι απαιτούμενες αλλαγές για την ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης από νιτροζαμίνες στο μέτρο του δυνατού, σύμφωνα με τις συστάσεις που εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση στις 25 Ιουνίου 2020 στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 σχετικά με τις προσμείξεις νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (διαδικασία του άρθρου 5 παράγραφος 3).</p>	17 Απριλίου 2021
<p>Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι οι διεργασίες παρασκευής των τελικών προϊόντων έχουν εξετασθεί για τον δυνητικό κίνδυνο σχηματισμού N-νιτροζαμινών και έχουν πραγματοποιηθεί οι απαιτούμενες αλλαγές για την ελαχιστοποίηση της επιμόλυνσης από νιτροζαμίνες στο μέτρο του δυνατού, σύμφωνα με τις συστάσεις που εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση στις 25 Ιουνίου 2020 στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 σχετικά με τις προσμείξεις νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.</p>	26 Σεπτεμβρίου 2022
<p>Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει για όλες τις N-νιτροζαμίνες την εφαρμογή στρατηγικής ελέγχου των παρτίδων των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στα τελικά φαρμακευτικά του προϊόντα.</p>	17 Απριλίου 2019 (τελευταία ημερομηνία των αποφάσεων της Επιτροπής σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 που εγκρίθηκε το 2019 ¹)
<p>Σε ό,τι αφορά τη N-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) και τη N-νιτροζοδιαιθυλαμίνη (NDEA), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να συμπεριλάβει τις εξής προδιαγραφές:</p> <p>Στα τελικά προϊόντα πρέπει να ισχύουν όρια για τη NDMA (96 ng/ημέρα) και τη NDEA (26,5 ng/ημέρα). Το όριο πρέπει να υπολογίζεται διαιρώντας το αντίστοιχο όριο (ng) με τη μέγιστη ημερήσια δόση (mg) ενός συγκεκριμένου προϊόντος, όπως αναφέρεται στην ΠΧΠ.</p> <p>Το όριο πρέπει κατά κανόνα να συμπεριλαμβάνεται στις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος.</p> <p>Η παράλειψη από τις προδιαγραφές αιτιολογείται μόνο εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι τα επίπεδα των αντίστοιχων N-νιτροζαμινών είναι σταθερά $\leq 10\%$ του ορίου</p>	30 Ιουνίου 2021

¹ Εκτελεστική απόφαση της Επιτροπής C(2019)3157 (final) της 17.4.2019, στο πλαίσιο του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου αναφορικά με την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε με την απόφαση C(2016)1906(final) για τα φαρμακευτικά προϊόντα "Amlodipine/Valsartan Mylan - amlodipine/valsartan", για ανθρώπινη χρήση

που καθορίζεται ανωτέρω και η γενεσιουργός αιτία είναι γνωστή και πλήρως κατανοητή.

Η παράκαμψη των δοκιμών αιτιολογείται μόνο εφόσον μπορεί να αποδειχθεί ότι τα επίπεδα των αντίστοιχων N-νιτροζαμινών είναι σταθερά $\leq 30\%$ του ορίου που καθορίζεται ανωτέρω και η γενεσιουργός αιτία είναι γνωστή και πλήρως κατανοητή.

Σύμφωνα με τις συστάσεις που εγκρίθηκαν για τις προσμείξεις των N-νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση (διαδικασία άρθρου 5 παράγραφος 3), όπου η συνύπαρξη των προαναφερόμενων N-νιτροζαμινών έχει διαπιστωθεί στο ίδιο το τελικό προϊόν, πρέπει να διασφαλίζεται ότι ο σωρευτικός κίνδυνος των εν λόγω N-νιτροζαμινών δεν υπερβαίνει τον διά βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (έκθεση εφ' όρου ζωής) της τάξης του 1:100.000. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια εναλλακτική προσέγγιση όπου το σύνολο των δύο αυτών N-νιτροζαμινών δεν υπερβαίνει το όριο της πιο ισχυρής N-νιτροζαμίνης που προσδιορίστηκε (NDEA). Η προσέγγιση που επιλέγεται για κάθε περίπτωση πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον ΚΑΚ.

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι η στρατηγική ελέγχου για όλες τις N-νιτροζαμίνες επικαιροποιείται ανάλογα.