

Liite II
Muutokset myyntiluvan (-lupien) ehtoihin

Myyntiluvan ehdot	Määräaika
<p>Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että sen lopputuotteissa käytettyjen vaikuttavien aineiden valmistusprosessit arvioidaan sen osalta, liittykö niihin mahdollinen riski N-nitrosamiinien muodostumisesta, ja että prosesseja muutetaan tarvittaessa, jotta nitrosamiinikontaminaatio voidaan minimoida niin hyvin kuin mahdollista niiden suositusten mukaisesti, jotka lääkevalmistekomitea antoi 25. kesäkuuta 2020 asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa, ihmisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa olevia nitrosamiiniepäpuhtauksia koskevassa menettelyssä (5 artiklan 3 kohdan mukainen menettely).</p>	<p>17. huhtikuuta 2021</p>
<p>Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että sen lopputuotteiden valmistusprosessit arvioidaan sen osalta, liittykö niihin mahdollinen riski N-nitrosamiinien muodostumisesta, ja että prosesseja muutetaan tarvittaessa, jotta nitrosamiinikontaminaatio voidaan minimoida niin hyvin kuin mahdollista niiden suositusten mukaisesti, jotka lääkevalmistekomitea antoi 25. kesäkuuta 2020 asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa, ihmisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa olevia nitrosamiiniepäpuhtauksia koskevassa menettelyssä.</p>	<p>26. syyskuuta 2022</p>
<p>Myyntiluvan haltijan on varmistettava kaikkien N-nitrosamiinien osalta, että käytössä on kontrollistrategia sen lääkevalmisteissa käytettäville vaikuttavan aineen erille.</p>	<p>17. huhtikuuta 2019 (31 artiklan mukaisissa, vuonna 2019 tehdyissä komission päätöksissä mainittu viimeinen määräaika¹)</p>
<p>N-nitrosodimetyyliamiinin (NDMA) ja N-nitrosodietyyliamiinin (NDEA) osalta myyntiluvan haltijan on otettava käyttöön seuraavat spesifikaatiot:</p> <p>Lopputuotteen osalta on otettava käyttöön raja-arvot NDMA:lle (96 ng/päivä) ja NDEA:lle (26,5 ng/päivä). Raja-arvo on laskettava jakamalla kyseinen raja-arvo (ng) tietyn valmisteen päivittäisellä enimmäisannoksella (mg), joka on määritetty valmisteyhteenvedossa.</p> <p>Raja-arvo on yleensä sisällytettävä lopputuotteen spesifikaatioon.</p> <p>Spesifikaatiosta poikkeaminen on perusteltua vain, jos voidaan osoittaa, että kyseisten N-nitrosamiinien pitoisuus on jatkuvasti ≤ 10 prosenttia edellä määritetystä raja-arvosta ja että perussyy on selvitetty ja että se ymmärretään hyvin.</p> <p>Jaksoittainen testaus (skip testing) on perusteltua vain, jos voidaan osoittaa, että kyseisten N-nitrosamiinien pitoisuus on jatkuvasti ≤ 30 prosenttia edellä määritetystä raja-arvosta ja että perussyy on selvitetty ja että se ymmärretään hyvin.</p> <p>Ihmisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa olevia N-nitrosamiiniepäpuhtauksia koskevassa menettelyssä (5 artiklan 3 kohdan mukainen menettely), jossa</p>	<p>30. kesäkuuta 2021</p>

¹ Komission täytäntöönpanopäätös C(2019)3157 (final), annettu 17.4.2019, ihmisille tarkoitettulle lääkkeelle "Amlodipine/Valsartan Mylan" päätöksellä C(2016)1906(final) myönnetystä myyntiluvasta Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti.

todettiin, että samassa lopputuotteessa oli edellä mainittuja N-nitrosamiineja, annettujen suositusten mukaisesti on varmistettava, ettei näihin N-nitrosamiineihin liittyvä kumulatiivinen riski ylitä elinikäistä syöpäriskiä (elinikäinen altistuminen), joka on 1:100 000. Myös vaihtoehtoista toimintatapaa, jonka mukaan näiden kahden N-nitrosamiinin summa ei ylitä voimakkaimman löydetyin N-nitrosamiinin (NDEA:n) raja-arvoa, voidaan käyttää. Myyntiluvan haltijan on perusteltava tietyssä tapauksessa valittu toimintatapa asianmukaisesti.

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myös kaikkia N-nitrosamiineja koskeva kontrollistrategia päivitetään.