

Anexa II

Modificări ale condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Condiții pentru autorizația de punere pe piață	Data de finalizare
DAPP trebuie să se asigure că procesele de fabricație ale substanțelor active utilizate pentru produsele finite sunt reevaluate prin prisma riscului potențial de formare de N-nitrozamine și sunt modificate, după caz, pentru a reduce la minimum posibil contaminarea cu nitrozamine, conform recomandărilor adoptate de Comitetul pentru medicamente de uz uman la 25 iunie 2020, în cadrul procedurii în temeiul articolului 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 privind impuritățile nitrozaminice din medicamentele de uz uman [procedura în temeiul articolului 5 alineatul (3)].	17 aprilie 2021
The MAH must ensure that the manufacturing processes of the finished product is reviewed for the potential risk of formation of N-nitrosamines and changed as necessary to minimise nitrosamine contamination as much as possible in line with the recommendations adopted by the Committee for Medicinal Products for Human Use on 25 June 2020 in the procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 on Nitrosamines impurities in human medicinal products.	26 septembrie 2022
Pentru toate N-nitrozaminele, DAPP trebuie să asigure implementarea unei strategii de control pentru loturile de substanțe active utilizate pentru produsele lor finite.	17 aprilie 2019 (data finală din deciziile Comisiei în legătură cu sesizarea în temeiul articolului 31, adoptate în 2019 ¹)
<p>În cazul N-nitrozodimetilaminei (NDMA) și al N-nitrozodietilaminei (NDEA), DAPP trebuie să introducă următoarele specificații:</p> <p>Pentru produsul finit trebuie aplicate limitele pentru NDMA (96 ng/zi) și NDEA (26,5 ng/zi). Limita trebuie calculată prin împărțirea limitei corespunzătoare (ng) la doza zilnică maximă (mg) a unui anumit produs, așa cum este prevăzut în RCP.</p> <p>În mod obișnuit, limita va trebui inclusă în specificația pentru produsul finit.</p> <p>Omiterea din specificație se justifică doar dacă se poate demonstra că nivelurile N-nitrozaminelor respective sunt în mod constant $\leq 10\%$ față de limita definită mai sus, iar cauza principală este identificată și bine înțeleasă.</p> <p>Modificarea frecvenței de testare se justifică doar dacă se poate demonstra că nivelurile N-nitrozaminelor respective sunt în mod constant $\leq 30\%$ față de limitele definite mai sus, iar cauza principală este identificată și bine înțeleasă.</p> <p>În conformitate cu recomandările adoptate pentru impuritățile N-nitrozaminice în medicamentele de uz uman [procedura în temeiul articolului 5 alineatul (3)], în cazul în care se identifică prezența simultană a N-nitrozaminelor de mai sus în același produs finit, trebuie să existe siguranța că riscul cumulativ al acestor N-nitrozamine nu depășește riscul de cancer pe durata vieții (expunere pe durata vieții) de 1:100 000. De asemenea, se poate utiliza o abordare alternativă, în cazul în care suma acestor două N-nitrozamine nu depășește</p>	30 iunie 2021

¹ Decizia de punere în aplicare C(2019)3157 (final) a Comisiei din 17.4.2019 privind, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului, autorizația de punere pe piață acordată prin Decizia C(2016)1906(final) pentru „Amlodipină/Valsartan Mylan - Amlodipină/Valsartan”, medicament de uz uman

<p>limita celei mai puternice N-nitrozamine identificate (NDEA). Alegerea unei anumite abordări în acest caz specific trebuie justificată corespunzător de către DAPP.</p>	
--	--

<p>DAPP se va asigura că strategia de control pentru toate N-nitrozaminele este actualizată în consecință.</p>	
--	--