Приложение II

Изменения на условията на разрешението(ята) за употреба

Условия за РУ	Краен срок
ПРУ трябва да гарантира, че производствените процеси на активните вещества, използвани за крайните продукти, се преразглеждат за потенциален риск от образуване на N-нитрозамини и се променят, ако е необходимо, за да се сведе до минимум замърсяването с нитрозамини, доколкото е възможно, в съответствие с препоръките, приети от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба на 25 юни 2020 г. в процедурата по член 5, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 относно примесите на нитрозамини в лекарствените продукти за хуманна употреба (процедура по член 5, параграф 3).	17 април 2021 г.
ПРУ трябва да гарантира, че производствените процеси на крайния продукт се преразглеждат за потенциален риск от образуване на N-нитрозамини и се променят, ако е необходимо, за да се сведе до минимум замърсяването с нитрозамини, доколкото е възможно, в съответствие с препоръките, приети от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба на 25 юни 2020 г. в процедурата съгласно член 5, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 относно примесите на нитрозамини в лекарствените продукти за хуманна употреба.	26 септември 2022 г.
За всички N-нитрозамини ПРУ трябва да гарантира, че е въведена стратегия за контрол на партидите на лекарствените вещества, използвани за крайните продукти.	17 април 2019 г. (последната дата на решенията на Комисията, свързани със сезирането по член 31, прието през 2019 г.[1])
За N-нитрозодиметиламин (NDMA) и N нитрозодиетиламин (NDEA) ПРУ трябва да въведе следните спецификации: За крайния продукт трябва да бъдат въведени лимити за NDMA (96 ng/ден) и NDEA (26,5 ng/ден). Лимитът трябва да се изчисли чрез разделяне на съответния лимит (ng) на максималната дневна доза (mg) на даден продукт, както е отбелязано в КХП. Обикновено лимитът ще трябва да бъде включен в спецификацията на крайния продукт. Пропускането в спецификацията е обосновано само ако може да се докаже, че нивата на съответните N-нитрозамини са постоянно ≤ 10 % от определения по-горе лимит и основната причина е идентифицирана и добре разбрана. Пропускането на тестове е обосновано само ако може да се докаже, че нивата на съответните N-нитрозамини са постоянно ≤ 30 % от лимитите, определени по-горе и основната причина е идентифицирана и добре разбрана.	30 юни 2021 г.

[1] Решение за изпълнение C(2019)3157 на Комисията (final) от 17 април 2019 г. относно, в рамките на член 31 от Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, разрешението за употреба с лекарствения продукт за хуманна употреба „Амлодипин/Валсартан Mylan - Амлодипин/Валсартан", издадено с Решение C(2016)1906(final).

В съответствие с препоръките, приети относно примесите на N-нитрозамини в лекарствените продукти за хуманна употреба (процедура по член 5, параграф 3), когато съвместното присъствие на горните N-нитрозамини е идентифицирано в същия краен продукт, трябва да се гарантира, че кумулативният риск от тези N-нитрозамини не надвишава доживотния риск от рак (експозиция през целия живот) от 1:100 000. Може да се използва и алтернативен подход, при който сумата от тези два N-нитрозамини не надвишава лимита на най-мощния идентифициран N-нитрозамин (NDEA). Избраният подход за конкретен случай трябва да бъде надлежно обоснован от ПРУ. ПРУ трябва да гарантира, че стратегията за контрол на всички N-нитрозамини се актуализира по съответния начин.	