

Anhang II

Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss entsprechend den Empfehlungen, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel am 25. Juni 2020 im Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosamin-Kontaminationen in Humanarzneimitteln (Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3) abgegeben wurden, sicherstellen, dass die Herstellungsprozesse der für seine Endprodukte verwendeten Wirkstoffe auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert werden, um das Risiko von Nitrosamin-Verunreinigungen so weit wie möglich zu minimieren.	17. April 2021
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss entsprechend den Empfehlungen, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel am 25. Juni 2020 im Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosamin-Kontaminationen in Humanarzneimitteln abgegeben wurden, sicherstellen, dass der Herstellungsprozess für die Endprodukte auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert wird, um das Risiko von Nitrosamin-Verunreinigungen so weit wie möglich zu minimieren.	26. September 2022
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für alle N-Nitrosamine gewährleisten, dass eine Kontrollstrategie für Chargen von Wirkstoffen, die für seine Endprodukte verwendet werden, vorhanden ist.	17. April 2019 (letztes Datum der im Jahr 2019 angenommenen Entscheidungen der Kommission bezüglich der Befassung gemäß Artikel 31 ¹)
Für N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die folgenden Spezifikationen einführen: Grenzwerte für NDMA (96 ng/Tag) und NDEA (26,5 ng/Tag) sollten für das Endprodukt umgesetzt werden. Die Grenzwerte sollten berechnet werden, indem der entsprechende Grenzwert (ng) durch die Tageshöchstdosis (mg) eines bestimmten Produkts, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben, dividiert wird. Der Grenzwert wird üblicherweise in die Spezifikation des Endprodukts aufzunehmen sein. Die Unterlassung einer Aufnahme in die Spezifikation ist nur dann gerechtfertigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass das Niveau der jeweiligen N-Nitrosamine beständig ≤ 10 % des oben festgelegten Grenzwertes entspricht und die Ursache ermittelt und hinreichend bekannt ist.	30. Juni 2021

¹ Durchführungsbeschluss C(2019)3157 (final) der Kommission vom 17.4.2019 betreffend die mit dem Beschluss C(2016)1906(final) erteilte Zulassung für das Humanarzneimittel „Amlodipin/Valsartan Mylan – Amlodipin/Valsartan“ gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates.

Die Unterlassung von Tests ist nur dann gerechtfertigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass das Niveau der jeweiligen N-Nitrosamine beständig \leq 30 % des oben festgelegten Grenzwertes entspricht und die Ursache ermittelt und hinreichend bekannt ist.

In Übereinstimmung mit den für N-Nitrosamin-Verunreinigungen in Humanarzneimitteln (Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3) abgegebenen Empfehlungen, muss in den Fällen, in denen das gleichzeitige Vorhandensein der oben genannten N-Nitrosamine in demselben Endprodukt festgestellt wurde, sichergestellt werden, dass das kumulative Risiko dieser N-Nitrosamine den Wert von 1:100 000 für das Risiko, im Laufe eines Lebens an Krebs zu erkranken (lebenslange Exposition), nicht übersteigt. Es kann auch ein alternativer Ansatz verwendet werden, wobei die Summe dieser beiden N-Nitrosamine den Grenzwert für das am stärksten wirksame ermittelte N-Nitrosamin (NDEA) nicht übersteigt. Der für einen bestimmten Fall gewählte Ansatz muss vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausreichend begründet werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass die Kontrollstrategie für alle N-Nitrosamine entsprechend aktualisiert wird.