

Příloha II
Změny podmínek rozhodnutí o registraci

Podmínky pro rozhodnutí o registraci	Termín splnění
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní procesy léčivých látek používané pro jejich konečné přípravky přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a aby v případě potřeby byly změněny s cílem co nejvíce minimalizovat kontaminaci nitrosaminy v souladu s doporučeními přijatými Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 25. června 2020 v postupu podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 týkajícím se nečistot nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích (postup podle čl. 5 odst. 3).</p>	17. duben 2021
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byly výrobní procesy konečného přípravku přezkoumány s ohledem na možné riziko vzniku N-nitrosaminů a aby v případě potřeby byly změněny s cílem co nejvíce minimalizovat kontaminaci nitrosaminy v souladu s doporučeními přijatými Výborem pro humánní léčivé přípravky dne 25. června 2020 v postupu podle čl. 5 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 týkajícím se nečistot nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích.</p>	26. září 2022
<p>Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby pro šarže léčivých látek, které byly použity při výrobě konečných přípravků, byly zavedeny kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.</p>	17. duben 2019 (poslední datum rozhodnutí Komise týkajících se předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 31 přijatých v roce 2019 ¹)
<p>V případě N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA) musí držitel rozhodnutí o registraci zavést tato konkrétní opatření:</p> <p>Pro konečný přípravek by měly být zavedeny limity pro NDMA (96 ng/den) a NDEA (26,5 ng/den). Limit je třeba vypočítat vydělením příslušného limitu (ng) maximální denní dávkou (mg) daného přípravku uvedenou v souhrnu údajů o přípravku.</p> <p>Tento limit je obvykle nutné zahrnout do specifikace konečného přípravku.</p> <p>Opomenutí ve specifikaci je opodstatněné pouze tehdy, pokud lze prokázat, že hladiny příslušných N-nitrosaminů činí konzistentně maximálně 10 % výše definovaného limitu a že je identifikována hlavní příčina, která je správně pochopena.</p> <p>Vynechání testování je opodstatněné pouze tehdy, pokud lze prokázat, že hladiny příslušných N-nitrosaminů činí konzistentně maximálně 30 % výše definovaných limitů a že je identifikována hlavní příčina, která je správně pochopena.</p> <p>V souladu s doporučeními přijatými ohledně nečistot N-nitrosaminů v humánních léčivých přípravcích (postup podle čl. 5 odst. 3), kde byla</p>	30. června 2021

¹ Prováděcí rozhodnutí Komise C(2019)3157 (final) ze dne 17.4.2019 týkající se, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES, registrace humánního léčivého přípravku „Amlodipin/Valsartan Mylan - Amlodipin/Valsartan“ udělené rozhodnutím C(2016)1906(final).

v témže konečném přípravku zjištěna souběžná přítomnost N-nitrosaminů, musí být zajištěno, aby kumulativní riziko těchto N-nitrosaminů nepřevyšovalo riziko vzniku nádorového onemocnění během života (celoživotní expozice) 1:100 000. Rovněž může být použit alternativní přístup, kdy souhrn těchto dvou N-nitrosaminů nepřekračuje limit pro zjištěný nejúčinnější N-nitrosamin (NDEA). Přístup vybraný pro konkrétní případ musí být držitelem rozhodnutí o registraci řádně odůvodněn.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby byla odpovídajícím způsobem aktualizována kontrolní strategie pro všechny N-nitrosaminy.