

Prilog II.
Izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet	Do datuma
<p>Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se postupci proizvodnje djelatnih tvari sadržanih u njihovim gotovim lijekovima preispitaju s obzirom na potencijalni rizik od nastanka N-nitrozamina i prema potrebi izmijene kako bi se kontaminacija nitrozaminima svela na najmanju moguću mjeru u skladu s preporukama koje je donio Odbor za lijekove za humanu uporabu 25. lipnja 2020. u postupku prema članku 5. stavku 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 o nitrozaminskim onečišćenjima u lijekovima za humanu uporabu (postupak u skladu s člankom 5. stavkom 3.).</p>	17. travnja 2021.
<p>Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se postupci proizvodnje gotovih lijekova preispitaju s obzirom na potencijalni rizik od nastanka N-nitrozamina i prema potrebi izmijene kako bi se kontaminacija nitrozaminima svela na najmanju moguću mjeru u skladu s preporukama koje je donio Odbor za lijekove za humanu uporabu 25. lipnja 2020. u postupku prema 5. stavku 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 o nitrozaminskim onečišćenjima u lijekovima za humanu uporabu (postupak u skladu s člankom 5. stavkom 3.).</p>	26. rujna 2022.
<p>Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da za sve N-nitrozamine postoji strategija kontrole serija djelatnih tvari koje se upotrebljavaju u njegovim gotovim lijekovima.</p>	17. travnja 2019. (posljednji datum odluka Komisije koje se odnose na postupak upućivanja prema članku 31. donesenih 2019. ¹)
<p>Za N-nitrozodimetilamin (NDMA) i N-nitrozodietilamin (NDEA) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora uvesti sljedeće specifikacije:</p> <p>Za gotovi lijek potrebno je uvesti granične vrijednosti za tvari NDMA (96 ng na dan) i NDEA (26,5 ng na dan). Graničnu vrijednost treba izračunati tako da se određena granična vrijednost (ng) podijeli maksimalnom dnevnom dozom (mg) lijeka o kojem se radi kako je navedeno u Sažetku opisa svojstava lijeka.</p> <p>Tu će se graničnu vrijednost obično trebati navesti u specifikaciji gotovog lijeka.</p> <p>Izostavljanje te vrijednosti iz specifikacije opravdano je samo ako se može dokazati da su koncentracije određenih N-nitrozamina dosljedno $\leq 10\%$ od prethodno definirane granične vrijednosti, a osnovni je uzrok ustanovljen i jasno razumljiv.</p> <p>Izostanak testiranja opravdan je samo ako se može dokazati da su koncentracije određenih N-nitrozamina dosljedno $\leq 30\%$ od prethodno definiranih graničnih vrijednosti, a osnovni je uzrok ustanovljen i jasno razumljiv.</p> <p>U skladu s preporukama donesenima za N-nitrozaminska onečišćenja u lijekovima za humanu uporabu (postupak prema članku 5. stavku 3.), tamo</p>	30. lipnja 2021.

¹ Provedbena odluka Komisije C(2019)3157 (konačna) od 17. travnja 2019. koja se odnosi, u okviru članka 31. Direktive 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća, na davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova za humanu uporabu na temelju Odluke C(2016)1906 (konačna) za Amlodipine/Valsartan Mylan - amlodipin/valsartan.

gdje je utvrđena istodobna prisutnost prethodno navedenih N-nitrozamina u istom gotovom lijeku, mora se osigurati da kumulativni rizik N-nitrozamina tijekom njihova životnog vijeka ne nadmašuje rizik za pojavu raka (cjeloživotna izloženost) od 1 : 100 000. Može se primijeniti i drugi pristup pri kojem zbroj tih dvaju N-nitrozamina nije veći od granične vrijednosti najsnažnijeg identificiranog N-nitrozamina (NDEA). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora na odgovarajući način opravdati izabrani pristup za određeni slučaj.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se u skladu s tim ažurira strategija kontrole za sve N-nitrozamine.