

**Bijlage II**  
**Voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

<b>Voorwaarden voor de handelsvergunning</b>	<b>Uiterste datum</b>
De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat de productieprocessen van de werkzame stoffen die voor zijn eindproducten worden gebruikt, worden beoordeeld op het mogelijke risico op vorming van N-nitrosaminen en zo nodig worden gewijzigd om nitrosamineverontreinigingen zoveel mogelijk te beperken, in lijn met de op 25 juni 2020 door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik uitgebrachte aanbevelingen in het kader van de procedure krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 betreffende nitrosamine-onzuiverheden in geneesmiddelen voor menselijk gebruik (artikel 5, lid 3-procedure).	17 april 2021
De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat de productieprocessen van het eindproduct worden beoordeeld op het mogelijke risico op vorming van N-nitrosaminen en zo nodig worden gewijzigd om nitrosamineverontreinigingen zoveel mogelijk te beperken, in lijn met de op 25 juni 2020 door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik uitgebrachte aanbevelingen in het kader van de procedure krachtens artikel 5, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 betreffende nitrosamine-onzuiverheden in geneesmiddelen voor menselijk gebruik.	26 september 2022
De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat bij partijen met werkzame stoffen die voor zijn eindproducten worden gebruikt, voor alle N-nitrosaminen een controlestrategie wordt toegepast.	17 april 2019 (laatste datum van de besluiten van de Commissie in verband met de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31, vastgesteld in 2019 <sup>1</sup> )
<p>Voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) en N-nitrosodiethylamine (NDEA) moet de vergunninghouder de volgende specificaties invoeren:</p> <p>Er dienen grenswaarden voor NDMA (96 ng/dag) en NDEA (26,5 ng/dag) voor het eindproduct te worden ingevoerd. De grenswaarde dient te worden berekend door de respectieve grenswaarde (ng) te delen door de maximale dagelijkse dosis (mg) van een bepaald product, zoals weergegeven in de SPC.</p> <p>De grenswaarde moet doorgaans in de eindproductspecificatie worden opgenomen.</p> <p>Weglatting van de specificatie is alleen gerechtvaardigd als kan worden aangetoond dat de concentraties van de respectieve N-nitrosaminen consistent <math>\leq 10\%</math> van de hierboven gedefinieerde grenswaarde zijn en dat de onderliggende oorzaak is vastgesteld en voldoende wordt begrepen.</p> <p>Skip testing is alleen gerechtvaardigd als kan worden aangetoond dat de concentraties van de respectieve N-nitrosaminen consistent <math>\leq 30\%</math> van de</p>	30 juni 2021

<sup>1</sup> Uitvoeringsbesluit C(2019)3157 (definitief) van de Commissie van 17.4.2019 betreffende de bij Besluit C(2016)1906 (definitief) verleende vergunning voor het in de handel brengen van "Amlodipine/Valsartan Mylan – amlodipine/valsartan", geneesmiddel voor menselijk gebruik, in het kader van artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG van het Europees Parlement en de Raad

hierboven gedefinieerde grenswaarden zijn en dat de onderliggende oorzaak is vastgesteld en voldoende wordt begrepen.

Overeenkomstig de aanbevelingen betreffende N-nitrosamine-onzuiverheden in geneesmiddelen voor menselijk gebruik (artikel 5, lid 3-procedure), wanneer de gelijktijdige aanwezigheid van de bovengenoemde N-nitrosaminen in hetzelfde eindproduct is vastgesteld, moet ervoor worden gezorgd dat het cumulatieve risico van deze N-nitrosaminen niet groter is dan een levenslang risico op kanker (levenslange blootstelling) van 1:100 000. Er kan ook een alternatieve benadering worden gehanteerd waarbij de som van deze twee N-nitrosaminen de grenswaarde van de meest krachtige N-nitrosamine (NDEA) niet overschrijdt. De voor een bepaald geval gekozen benadering moet door de vergunninghouder naar behoren worden onderbouwd.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat de controlestrategie voor alle N-nitrosaminen dienovereenkomstig wordt aangepast.