

Aneks II
Zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Warunki pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Termin
<p>Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że procesy wytwarzania substancji czynnych stosowanych w produktach gotowych zostaną zweryfikowane pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin oraz w razie potrzeby zmienione, aby jak najbardziej ograniczyć zanieczyszczenie nitrozoaminami, zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w dniu 25 czerwca 2020 r. w procedurze prowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczącymi zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi (procedura na mocy art. 5 ust. 3).</p>	17 kwietnia 2021 r.
<p>Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że procesy wytwarzania produktu gotowego zostaną zweryfikowane pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin oraz w razie potrzeby zmienione, aby jak najbardziej ograniczyć zanieczyszczenie nitrozoaminami, zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w dniu 25 czerwca 2020 r. w procedurze prowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczącymi zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi.</p>	26 września 2022 r.
<p>Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić wdrożenie strategii kontroli wszystkich N-nitrozoamin w seriach substancji czynnej stosowanej w jego produktach gotowych.</p>	17 kwietnia 2019 r. (ostatnia data podjęcia przez Komisję decyzji w związku z procedurą arbitrażową na mocy art. 31 z 2019 r. ¹)
<p>W odniesieniu do N-nitrozodimetyloaminy (NDMA) i N-nitrozodietiloaminy (NDEA) podmiot odpowiedzialny musi wprowadzić następujące specyfikacje:</p> <p>Wartości graniczne NDMA (96 ng na dobę) i NDEA (26,5 ng na dobę) należy stosować w przypadku produktu gotowego. Wartość graniczną należy wyliczyć, dzieląc odpowiednią wartość graniczną (w ng) przez maksymalną dobową dawkę (w mg) danego produktu, zgodnie z zapisami w ChPL.</p> <p>Wartość graniczna zwykle musi zostać podana w specyfikacji produktu gotowego.</p> <p>Pominięcie jej w specyfikacji jest usprawiedliwione tylko wtedy, gdy można wykazać, że zawartość danej N-nitrozoaminy w sposób spójny wynosi $\leq 10\%$ podanej powyżej wartości granicznej, a podstawowa przyczyna została zidentyfikowana i jest dobrze poznana.</p> <p>Nierutynowość oznaczeń jest możliwa tylko wtedy, gdy można wykazać, że zawartość danej N-nitrozoaminy w sposób spójny wynosi $\leq 30\%$ podanej powyżej wartości granicznej, a podstawowa przyczyna została zidentyfikowana i jest dobrze poznana.</p>	30 czerwca 2021 r.

¹ Decyzja wykonawcza Komisji C(2019)3157 (final) z dnia 17.4.2019 r. w sprawie, w ramach art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, przyznanego decyzją C(2016)1906(final) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego stosowanego u ludzi „Amlodipine/Valsartan Mylan - Amlodipine/Valsartan”.

Zgodnie z zaleceniami przyjętymi w sprawie zanieczyszczeń N-nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi (procedura na mocy art. 5 ust. 3) w przypadku zidentyfikowania jednoczesnego występowania wspomnianych powyżej N-nitrozoamin w tym samym produkcie gotowym należy zapewnić, że skumulowane ryzyko związane z tymi N-nitrozoaminami nie przekracza ryzyka wystąpienia nowotworu w ciągu całego życia (narażenie trwające całe życie) wynoszącego 1:100 000. Można też zastosować alternatywne podejście, w przypadku gdy suma zawartości tych dwóch N-nitrozoamin nie przekracza wartości granicznej najsilniej działającej zidentyfikowanej N-nitrozoaminy (NDEA). Podmiot odpowiedzialny musi należycie uzasadnić podejście zastosowane w danym przypadku.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić właściwą aktualizację strategii kontroli wszystkich N-nitrozoamin.