

**Priloga II**  
**Spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

<b>Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom</b>	<b>Rok</b>
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se postopki proizvodnje učinkovine, ki se uporablja za njihovo končno zdravilo, pregledajo glede morebitnega tveganja za nastajanje N-nitrozaminov in po potrebi spremenijo tako, da se čim bolj zmanjša kontaminacija z nitrozamini v skladu s priporočili, ki jih je sprejel Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini 25. junija 2020 v postopku v skladu s členom 5(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 o nitrozaminskih nečistotah v zdravilih za uporabo v humani medicini (postopek v skladu s členom 5(3)).</p>	17. april 2021
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se pregledajo postopki proizvodnje končnega zdravila glede morebitnega tveganja za nastajanje N-nitrozaminov in po potrebi spremenijo tako, da se čim bolj zmanjša kontaminacija z nitrozamini v skladu s priporočili, ki jih je sprejel Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini 25. junija 2020 v postopku v skladu s členom 5(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 o nitrozaminskih nečistotah v zdravilih za uporabo v humani medicini.</p>	26. september 2022
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za vse N-nitrozamine vzpostaviti strategijo nadzora za serije učinkovin, ki se uporabljajo v njegovih končnih zdravilih.</p>	17 april 2019 (zadnji datum sklepov Komisije v zvezi z napotitvijo v skladu s členom 31, sprejetih leta 2019 <sup>1</sup> )
<p>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora za N-nitrozodimetilamin (NDMA) in N-nitrozodietilamin (NDEA) uvesti specifikacije, ki so navedene v nadaljevanju.</p> <p>Za končno zdravilo je treba uvesti mejne vrednosti za NDMA (96 ng/dan) in NDEA (26,5 ng/dan). Mejno vrednost je treba izračunati tako, da zadevno mejno vrednost (v ng) delimo z največjim dnevnim odmerkom (v mg) določenega zdravila, kot je navedeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila.</p> <p>Mejno vrednost je običajno treba vključiti v specifikacijo za končno zdravilo.</p> <p>Opustitev specifikacije je utemeljena le v primeru, da se lahko dokaže, da so ravni zadevnih N-nitrozaminov dosledno <math>\leq 10\%</math> zgoraj opredeljene mejne vrednosti in da je osnovni vzrok identificiran in dobro razumljen.</p> <p>Izpustitev testiranja je utemeljena le v primeru, da se lahko dokaže, da so ravni zadevnih N-nitrozaminov dosledno <math>\leq 30\%</math> zgoraj opredeljene mejne vrednosti in da je osnovni vzrok identificiran in dobro razumljen.</p> <p>V skladu s priporočili, sprejetimi glede N-nitrozaminskih nečistot v zdravilih za uporabo v humani medicini (postopek v skladu s členom 5(3)), kadar je bila v istem končnem zdravilu identificirana sočasna prisotnost zgornjih N-nitrozaminov, je treba zagotoviti, da kumulativno tveganje teh N-nitrozaminov ne presega vseživljenjskega tveganja za pojav raka (vseživljenjska izpostavljenost) 1 : 100 000. Lahko se uporabi tudi drugačen pristop, pri</p>	30. junij 2021

<sup>1</sup> Izvedbeni sklep Komisije C(2019)3157 (final) z dne 17. aprila 2019 o dovoljenju za promet z zdravilom za uporabo v humani medicini „Amlodipin/valsartan Mylan – Amlodipin/valsartan“, izdanem s Sklepom C(2016)1906(final), v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES Evropskega parlamenta in Sveta.

<p>katerem vsota teh dveh N-nitrozaminov ne presega mejne vrednosti najmočnejšega identificiranega N-nitrozamina (NDEA). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora ustrezno utemeljiti izbrani pristop za določen primer.</p>	
---	--

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se skladno posodablja strategija nadzora za vse N-nitrozamine.