



pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON Dr. Gerhard Lauktien
TEL +49 (0)228 99 307-5563
E-MAIL Gerhard.Lauktien@bfarm.de

HAUSANSCHRIFT Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
TEL +49 (0)228 99 307-0
FAX +49 (0)228 99 307-5207
E-MAIL poststelle@bfarm.de
INTERNET www.bfarm.de

Bonn, 11. April 2019
GESCHZ 75.03-3822-V-18450-8527/19

SKNR 6350

(Sartane - Verunreinigungen der Wirkstoffe)

nachrichtlich:

Stufenplanbeteiligte, pharmazeutische Unternehmer mit Zulassungen DE=CMS

**Überprüfung der Herstellungsverfahren zur Vermeidung nitrosaminhaltiger Verunreinigungen;
EMA/H/A-31/1471**

Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2019)2698 final vom 02.04.2019

Betroffene Wirkstoffe: Valsartan, Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan (Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane), die eine Tetrazol-Gruppe enthalten)

Darreichungsformen: alle Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltende Arzneimittel

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage 1

Sehr geehrte Damen und Herren,

im Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu den Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltenden Arzneimitteln (EMA/H/A-31/1471) liegt nun der Durchführungsbeschluss der EU-Kommission vor (C(2019)2698). Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

Bescheid:

Die vom Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2019) 2698 vom 02.04.2019 betroffenen nationalen Zulassungen (s. Anlage1) sind durch entsprechende Variations zu ändern und gemäß den nachfolgend aufgeführten Ausführungen (s. auch Anhang II) des Beschlusses anzupassen:

Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das						Fällig am
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass die Herstellungsprozesse der für seine Arzneimittel verwendeten Arzneimittelsubstanzen auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert werden, um das Risiko einer Kontamination mit Nitrosamin so weit wie möglich zu minimieren.						Innerhalb von 2 Jahren nach dem Beschluss der Kommission
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für alle N-Nitrosamine gewährleisten, dass eine Kontrollstrategie für Chargen von Arzneimittelsubstanzen vorhanden ist, die für seine Arzneimittel verwendet werden.						Zum Zeitpunkt des Beschlusses der Kommission
Für N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die folgenden Spezifikationen für die Arzneimittelsubstanz einführen: 1) Die nachstehend aufgeführten Grenzwerte für NDMA und NDEA sind für eine Übergangsphase von 2 Jahren umzusetzen:						Zum Zeitpunkt des Beschlusses der Kommission
Arzneistoff (API)*	Tageshöchst-dosis in mg	NDEA Grenzwert in ng/Tag	NDEA Grenzwert in ppm im API	NDMA Grenzwert in ng/Tag	NDMA Grenzwert in ppm im API	
Valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	
Losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	
Olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	
Irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	
Candesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	
* Diese Grenzwerte gelten nicht für Chargen, bei denen gleichzeitig mehr als eines der vorstehend genannten Nitrosamine nachgewiesen wurde; solche Chargen sind abzulehnen.						
2) Nach der 2-jährigen Übergangsphase ist ein Grenzwert für NDMA und NDEA von maximal 0,03 ppm umzusetzen.						Innerhalb von 2 Jahren nach dem Beschluss der Kommission

BEGRÜNDUNG:

Der Bescheid beruht auf § 30 Abs.1 a, Abs.2a und Abs.3 i.V.m. § 25 Abs.2 Nr.5 AMG. Danach ist die Zulassung zu ändern, wenn dadurch dem Beschluss der Europäischen Union nach Art. 34 der Richtlinie 2001/83/EG entsprochen wird.

Das Risikobewertungsverfahren nach Art. 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltenden Arzneimitteln (EMA/H//A-31/1471) ist inzwischen abgeschlossen. Basierend auf dem Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA hat die EU-Kommission den oben genannten Durchführungsbeschluss herbeigeführt. Die Anordnungen dienen der Umsetzung von Artikel 1 bis 3 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2019) 2698 final. Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan enthaltenden Arzneimitteln unter den vorstehend beschriebenen Bedingungen weiterhin als positiv. Hieraus folgt, dass ohne diese Änderungen und weiteren Maßnahmen das Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht als positiv angesehen kann. Es handelt sich daher um einen Fall des § 25 Abs.2 Nr.5 AMG. Dieser Bescheid ist daher sofort vollziehbar, eine Anfechtungsklage hat keine aufschiebende Wirkung, § 30 Abs.3 S.4 und 5 AMG.

Zur wissenschaftlichen Begründung wird auf den Durchführungsbeschluss der EU-Kommission C(2019) 2698 final einschließlich der in das Verfahren eingeschlossenen Arzneimittel, der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Anhang II) und Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (siehe Anhang III) verwiesen, welche Bestandteil dieses Bescheids sind.

Der Durchführungsbeschluss nebst Anhängen ist im Community Register unter „Angiotensin-II-Rezeptor Antagonisten (Sartane) die einen Tetrazolring enthalten“ zu finden:

<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho26820.htm#EndOfPage>

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA in das Verfahren EMA/H/A-31/1471 einbezogen worden und das BfArM hat über das Verfahren auf seiner Webseite informiert:

https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valsartan.html

Weitere Vorgaben zum Verfahren finden sich in der Pressemitteilung der Koordinierungsgruppe, CMDh, vom März 2019:

<http://www.hma.eu/249.html>

RECHTSBEHELFSBELEHRUNG

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln, Appellhofplatz, 50667 Köln, schriftlich oder zur Niederschrift des Urkundsbeamten der Geschäftsstelle, erhoben werden. Die Klage muss den Kläger, den Beklagten und den Streitgegenstand bezeichnen. Sie soll einen bestimmten Antrag enthalten, die zur Begründung dienenden Tatsachen und Beweismittel sollten

angegeben werden. Der Klage nebst Abschriften sollen so viele Abschriften beigefügt werden, dass alle Beteiligten eine Ausfertigung erhalten.

WEITERES VORGEHEN

Für sämtliche Arzneimittel, die im rein nationalen Verfahren, im dezentralen Verfahren oder im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung mit Deutschland als Reference Member State (RMS) zugelassen sind, ist dem BfArM unter Angabe des oben genannten Geschäftszeichens (GeschZ) und der dort genannten Funktionsstruktur-Nummer (SKNR, Eintrag im Bemerkungsfeld) innerhalb von vier Wochen eine erste Variation einzureichen, sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o.g. Durchführungsbeschluss der EU-Kommission erfolgt ist (Zulassungsinhaber müssen i.d.R. nach Veröffentlichung der Kommissionsentscheidung die o.g. Variation des Typs IAIN C.I.11.a einreichen, um die neuen Bedingungen in die Zulassungen aufzunehmen, vgl. Pressemitteilung der Koordinierungsgruppe vom März 2019 zu weiteren Vorgaben).

Für Arzneimittel, die mit Deutschland als Concerned Member State (CMS) zugelassen sind, sind die entsprechenden Variations gemäß Vorgaben der CMDh über den RMS einzureichen. Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer erhalten nachrichtlich eine Kopie des Bescheides. Dem BfArM sollte unter Angabe des unten genannten Aktenzeichens mitgeteilt werden, bis wann die Umsetzung erfolgen wird.

Für die deutschsprachigen Texte ist dabei der Wortlaut dieses Bescheides maßgeblich. Pharmazeutische Unternehmer erhalten für ihre Parallelimporte ein gesondertes Schreiben mit Verweis auf diesen Bescheid, um sich zeitnah an die Bezugszulassung anzupassen.

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen in den Produktinformationen nicht umzusetzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die Texte eines zugelassenen Arzneimittels immer dem aktuellen Stand anzupassen, unabhängig vom jeweiligen Vermarktungsstand.

Fragen des Umgangs mit im Markt befindlicher Ware nach Einreichung der Variation beziehungsweise Änderungsanzeige sind mit der für die Überwachung zuständigen Landesbehörde abzustimmen.

Die Umsetzung der angeordneten Änderungen ist dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) unter Angabe des im Briefkopf genannten Geschäftszeichens (GeschZ) mitzuteilen. Bitte geben Sie auch die obenstehende Funktionsstruktur-Nummer (SKNR):

SKNR 6350

(Sartane - Verunreinigungen der Wirkstoffe)

einschließlich des dort genannten Stichwortes im Bemerkungsfeld an. Dies ist zwingend erforderlich, um eine Nachverfolgung der Umsetzung zu ermöglichen.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

Dr. Kerstin Stephan

Anlagen:

Anlage 1: Liste der in DE betroffenen Arzneimittel

Anlage 2: Durchführungsbeschluss der EU-Kommission nebst Anhängen I, II