



Bundesinstitut
für Arzneimittel
und Medizinprodukte

BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn
Pharmazeutische Unternehmer
mit DE=RMS, nat. Zul.

ABTEILUNG Pharmakovigilanz
BEARBEITET VON
TEL
E-MAIL

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, 30. Dezember 2019
GESCHZ 75.03-5221-2019-12/02145-VAL

nachrichtlich: Stufenplanbeteiligte, pharmazeutische Unternehmer mit Zulassungen DE=CMS

**Überprüfung der Herstellungsverfahren zur Vermeidung Nitrosamin-haltiger 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 enthaltenden Arzneimittel

Bezug: Umsetzungsbescheid des BfArM vom 11.04.2019 (Az. 75.03-3822-V-18450-8527/19)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir nehmen Bezug auf unseren oben aufgeführten Bescheid vom 11.04.2019 zur Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission vom 02.04.2019.

Im Rahmen der Nachverfolgung zur Umsetzung des an Sie gerichteten bestandskräftigen Umsetzungsbescheids durch das BfArM wurde festgestellt, dass Sie den folgenden daraus resultierenden Verpflichtungen nicht oder nicht vollständig nachgekommen sind:

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.						

Danach sind Sie verpflichtet, mittels einer Variation die Aufnahme dieser Bedingungen in Ihr Dossier zu bestätigen. Des Weiteren mussten die o. g. Kontrollstrategie vorhanden sein und dies per Variation bestätigt werden und vorläufige Spezifikationen für die Arzneimittelsubstanz per Variation eingeführt werden.

Vorgaben zum Verfahren finden sich in der Pressemitteilung der Koordinierungsgruppe, CMDh, vom März und April 2019,

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

sowie Verfahrenshinweise zur Aufhebung der Auflagen:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_400_2019_Rev_1_09_2019_clean_-_Q_A_on_sartans_referral.pdf

Da Sie Ihren sich aus dem Umsetzungsbescheid ergebenden Verpflichtungen nicht nachgekommen sind, beabsichtigen wir, das Ruhen der o.a. Zulassungen nach § 30 Abs. 1a Satz 1 und 3 AMG anzuordnen.

Sie können die Ruhensanordnung abwenden, indem Sie **innerhalb von 4 Wochen** nach Zugang dieses Schreibens die zur Erfüllung der Auflagen erforderlichen Unterlagen einreichen.

Wir weisen darauf hin, dass das Nicht-Inverkehrbringen eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, bestandskräftig angeordnete Auflagen nicht zu erfüllen.

Inhaber von Zulassungen, die im MR-Verfahren oder dezentralem Verfahren zugelassen wurden und Deutschland in diesem Verfahren als CMS fungiert, erhalten dieses Schreiben nachrichtlich und sollten sich an den RMS wenden.

Mit freundlichen Grüßen

Im Auftrag

Dr. Kerstin Stephan

Dieses Schreiben wurde maschinell erstellt und ist daher ohne Unterschrift gültig.