



BfArM, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

pharmazeutische Unternehmer  
mit DE=RMS, nat. Zul., CMS

ABTEILUNG  
BEARBEITET VON  
TEL  
E-MAIL

Pharmakovigilanz

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. März 2021

GESCHZ 75-5221-2021-03/00368/VAL

**SKNR 6355**

(Sartane - Condition A to the MA of tetrazole sartans  
(risk assessment for the active substance))

nachrichtlich:  
Stufenplanbeteiligte

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

**Umsetzung des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2021)1309 vom 19.02.2021**

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

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

Betroffene Arzneimittel: siehe Anlage

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 C(2021)1309 vom 19.02.2021 zur Änderung des Beschlusses C(2019)2698 der EU-Kommission vom 02.04.2019 vor. Zur nationalen Umsetzung ergeht hiermit der folgende

**Bescheid:**

Die in Anhang I des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2019)2698 vom 02.04.2019 aufgeführten nationalen Zulassungen sind, soweit noch nicht erfolgt - durch entsprechende Variations wie folgt zu ändern:

<b>Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</b>	<b>Fällig am</b>
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss entsprechend den Empfehlungen, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel am 25. Juni 2020 im Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosamin-Kontaminationen in Humanarzneimitteln (Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3) abgegeben wurden, sicherstellen, dass die Herstellungsprozesse der für seine Endprodukte verwendeten Wirkstoffe auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert werden, um das Risiko von Nitrosamin-Verunreinigungen so weit wie möglich zu minimieren.	17. April 2021
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss entsprechend den Empfehlungen, die vom Ausschuss für Humanarzneimittel am 25. Juni 2020 im Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosamin-Kontaminationen in Humanarzneimitteln abgegeben wurden, sicherstellen, dass der Herstellungsprozess für die Endprodukte auf das potenzielle Risiko der Bildung von N-Nitrosaminen überprüft und gegebenenfalls geändert wird, um das Risiko von Nitrosamin-Verunreinigungen so weit wie möglich zu minimieren.	26. September 2022
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss für alle N-Nitrosamine gewährleisten, dass eine Kontrollstrategie für Chargen von Wirkstoffen, die für seine Endprodukte verwendet werden, vorhanden ist.	17. April 2019 (letztes Datum der im Jahr 2019 angenommenen Entscheidungen der Kommission bezüglich der Befassung gemäß Artikel 31)
Für N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA) muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die folgenden Spezifikationen einführen: Grenzwerte für NDMA (96 ng/Tag) und NDEA (26,5 ng/Tag) sollten für das Endprodukt umgesetzt werden. Die Grenzwerte sollten berechnet werden, indem der entsprechende Grenzwert (ng) durch die Tageshöchstdosis (mg) eines bestimmten Produkts, wie in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angegeben, dividiert wird.	30. Juni 2021

<p>Der Grenzwert wird üblicherweise in die Spezifikation des Endprodukts aufzunehmen sein.</p> <p>Die Unterlassung einer Aufnahme in die Spezifikation ist nur dann gerechtfertigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass das Niveau der jeweiligen N-Nitrosamine beständig <math>\leq 10\%</math> des oben festgelegten Grenzwertes entspricht und die Ursache ermittelt und hinreichend bekannt ist.</p> <p>Die Unterlassung von Tests ist nur dann gerechtfertigt, wenn nachgewiesen werden kann, dass das Niveau der jeweiligen N-Nitrosamine beständig <math>\leq 30\%</math> des oben festgelegten Grenzwertes entspricht und die Ursache ermittelt und hinreichend bekannt ist.</p> <p>In Übereinstimmung mit den für N-Nitrosamin-Verunreinigungen in Humanarzneimitteln (Verfahren gemäß Artikel 5 Absatz 3) abgegebenen Empfehlungen, muss in den Fällen, in denen das gleichzeitige Vorhandensein der oben genannten N-Nitrosamine in demselben Endprodukt festgestellt wurde, sichergestellt werden, dass das kumulative Risiko dieser N-Nitrosamine den Wert von 1:100 000 für das Risiko, im Laufe eines Lebens an Krebs zu erkranken (lebenslange Exposition), nicht übersteigt. Es kann auch ein alternativer Ansatz verwendet werden, wobei die Summe dieser beiden N-Nitrosamine den Grenzwert für das am stärksten wirksame ermittelte N-Nitrosamin (NDEA) nicht übersteigt. Der für einen bestimmten Fall gewählte Ansatz muss vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ausreichend begründet werden.</p> <p>Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass die Kontrollstrategie für alle N-Nitrosamine entsprechend aktualisiert wird.</p>	
--	--

### **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 vom 12.11.2020 hat die EU-Kommission den oben genannten Durchführungsbeschluss zur Änderung des Beschlusses C(2019)2698 der Kommission vom 02.04.2019 herbeigeführt. Anhang II des Durchführungsbeschlusses der EU-Kommission C(2019)2698 vom 02.04.2019 hat die Fassung des Anhangs II des vorliegenden Beschlusses C(2021) 1309 vom 19.02.2021 erhalten. Die Anordnungen dienen der Umsetzung von Artikel 1 bis 4 des Durchführungsbeschlusses der Europäischen Kommission C(2021) 1309 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 weitere 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(2021) 1309 final einschließlich der in das Verfahren eingeschlossenen Arzneimittel, der Wissenschaftlichen Schlussfolgerungen (siehe Anhang I) und Bedingungen für den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (siehe Anhang II) 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:

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

Die betroffenen pharmazeutischen Unternehmen sind von Seiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur EMA in das Verfahren EMEA/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](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valsartan.html),

bzw.,

[https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV\\_STP/m-r/nitrosamin\\_2019-09-26.html](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/nitrosamin_2019-09-26.html)

Hier finden sich auch aktuelle Verfahrenshinweise der Koordinierungsgruppe, CMDh:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines_en.pdf)

sowie:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_4\\_00\\_2019\\_Rev3\\_2020\\_12\\_clean\\_QA\\_sartans.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Advice_from_CMDh/CMDh_4_00_2019_Rev3_2020_12_clean_QA_sartans.pdf)

## **RECHTSBEHELFSBELEHRUNG**

Gegen diesen Bescheid des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte kann innerhalb eines Monats nach Bekanntgabe Klage bei dem Verwaltungsgericht Köln 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.

## **WEITERES VORGEHEN**

Die Unterlassung von Tests bei Nachweis des Niveaus der jeweiligen N-Nitrosamine bei beständig  $\leq$  30 % des oben festgelegten Grenzwertes und Ermittlung der Ursache, bezieht sich auf **routinemäßige** Tests.

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, sind dem BfArM unter Angabe des oben genannten Geschäftszeichens (GeschZ) die Variations entsprechend den o.a. Vorgaben einzureichen, sofern nicht bereits eigenverantwortlich eine Anpassung an den o.g. Durchführungsbeschluss der EU-Kommission erfolgt ist.

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

Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass das Nicht-Vermarkten eines Arzneimittels kein Grund dafür ist, entsprechende Änderungen nicht umzusetzen. Der pharmazeutische Unternehmer ist verpflichtet, die zugelassenen Arzneimittel 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 6355** (Sartane - Condition A to the MA of tetrazole sartans (risk assessment for the active substance)) für die Risikobewertung der Wirkstoffherstellung bis zum **17.04.2021** 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