



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobow Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa, 2019 -07- 1 6

Nr UR/RD/.....0408/19

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

DECYZJA

Na podstawie art. 7 ust. 2 w związku z art. 23c pkt 6 oraz art. 15 ust. 1 pkt 2 i art. 18a ust. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 ze zm.) i art. 1 Decyzji wykonawczej Komisji nr C(2019) 2698 final z dnia 2 kwietnia 2019 r. dotyczącej, na podstawie art.31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan”

wyduje się pozwolenie nr.....25455 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nazwa:

Valtricom

Nazwa powszechnie stosowana:

Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg

Droga podania:

doustna

Numer procedury zdecentralizowanej:

CZ/H/0799/002/DC

Podmiot odpowiedzialny:

**Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:

1. **Krka, d.d., Novo mesto**
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia
2. **TAD Pharma GmbH**
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

1. **Krka, d.d., Novo mesto**
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia
2. **Krka, d.d., Novo mesto**
Povhova ulica 5
8501 Novo mesto
Słowenia
3. **TAD Pharma GmbH**
Heinz-Lohmann-Straße 6
27472 Cuxhaven
Niemcy
4. **Labor LS SE & Co. KG**
Mangelsfeld 4, 5, 6
97708 Bad Bocklet-Grossenbrach
Niemcy
5. **Nacionalni laboratorij za zdravje, okolje in hrano (NLZOH)**
Dalmatinova ulica 3
8000 Novo mesto
Słowenia
6. **Kemijski inštitut**
Hajdrihova 19
1001 Ljubljana
Słowenia
7. **Labena d.o.o.**
Teslova 30
1000 Ljubljana
Słowenia

Pełny skład jakościowy:

Substancje czynne:

Amlodypina

w postaci amlodypiny bezyłanu

Walsartan

Hydrochlorotiazyd

Substancje pomocnicze:

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Magnezu stearynian

Kroscarmeloza sodowa

Powidon K25

Krzemionka koloidalna bezwodna

Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Makrogol 3350

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Wielkość opakowania:

Zatwierdzone:

Blister:

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 szt.

7x1, 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1, 100x1 szt.

Blister kalendarzykowy:

7, 14, 28, 56, 84, 98 szt.

7x1, 14x1, 28x1, 56x1, 84x1, 98x1 szt.

Zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu:

Blister:

28 szt.

- kod:

3	8	3	8	9	8	9	7	0	8	6	1	0
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Rodzaj opakowania:

Blister z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Blister kalendarzykowy z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

Bez specjalnych zaleceń.

Okres ważności:

2 lata

Kategoria dostępności:

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.

Częstotliwość składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego:

Nie ma zastosowania

z zastrzeżeniem spełnienia przez podmiot odpowiedzialny warunków określonych w załączniku II do decyzji wykonawczej Komisji nr C(2019) 2698 final z dnia 2 kwietnia 2019 r., tj.:

- 1) w ciągu dwóch lat po wydaniu decyzji przez Komisję, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że zweryfikowano proces wytwarzania substancji czynnych stosowanych w jego produktach leczniczych pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin i w razie konieczności wprowadzono w nim zmiany, aby jak najbardziej zminimalizować możliwość zanieczyszczenia nitrozoaminą;
- 2) od chwili wydania decyzji przez Komisję, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić wdrożenie strategii kontroli wszystkich N-nitrozoamin w seriach substancji czynnej stosowanej w jego produktach leczniczych;
- 3) w odniesieniu do N-nitrozodimetyloaminy (NDMA) i N-nitrozodietyleaminy (NDEA) podmiot odpowiedzialny musi wprowadzić następujące specyfikacje techniczne dotyczące danej substancji czynnej:
 - a) w przejściowym okresie 2 lat należy zastosować podane poniżej wartości graniczne dla NDMA i NDEA:

Maksymalna dawka dobową (mg)	NDEA Wartość graniczna w ng/dobę	NDEA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)	NDMA Wartość graniczna w ng/dobę	NDMA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)
320	26,5	0,082	96,0	0,300

- b) po przejściowym okresie 2 lat należy wprowadzić wartość graniczną dla NDMA i NDEA wynoszącą maksymalnie 0,03 ppm.

Pozwolenie wydaje się na okres do dnia 16.07.2024r.

UZASADNIENIE

W dniu 21 grudnia 2017 r. podmiot odpowiedzialny Krka, d.d., Novo mesto złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Valtricom, *Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum* tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 mg na podstawie art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 ze zm.) w procedurze zdecentralizowanej nr CZ/H/0799/002/DC, o której mowa w art. 18a ww. ustawy. Państwem referencyjnym w niniejszym postępowaniu była Republika Czeska. Procedura zdecentralizowana zakończyła się po 210 dniach tj. 21 stycznia 2019 r., stosunek korzyści do ryzyka został określony jako pozytywny, wszystkie zainteresowane państwa członkowskie zgodziły się z wnioskami referencyjnego państwa członkowskiego.

W związku z powzięciem przez właściwe organy Unii Europejskiej informacji o wykryciu przez wytwórcę (Zhejiang Huahai Pharmaceutical, Chiny) substancji czynnej *Valsartanum* zanieczyszczeń N-nitrozodimetyloaminą o działaniu rakotwórczym, dnia 5 lipca 2018 r.

wszczęto procedurę wyjaśniającą na podstawie Art. 31 Dyrektywy nr 2001/83/EC w sprawie produktów leczniczych zawierających jako substancję czynną antagonistów receptora angiotensyny II (sartany) zawierających grupę tetrazolową („kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan”). W toku procedury w dniu 31 stycznia 2019 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) wydał opinię zawierającą wnioski naukowe w odniesieniu do działań, które są niezbędne do podjęcia przez podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan” i „walsartan”.

Ww. opinia wskazywała, iż produkty lecznicze zawierające sartany stanowią istotną alternatywę w leczeniu ciężkich lub potencjalnie ciężkich schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze albo pewne choroby serca lub nerek. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków zawierających sartany w tych wskazaniach są *per se* powszechnie uznane i nie było kwestionowane w tej procedurze wyjaśniającej. Kluczowa kwestia w tej procedurze dotyczyła wykrycia obecności zanieczyszczenia *N*-nitrozoaminy (w szczególności NDMA lub NDEA) w sartanach, która stanowi dla pacjentów potencjalne długoterminowe ryzyko, oraz środków mających na celu jak największą minimalizację ilości tych zanieczyszczeń. Dlatego uznano za konieczne wprowadzenie dodatkowych środków pozwalających w sposób perspektywny zminimalizować ryzyko ponownego wystąpienia takich zanieczyszczeń.

Na podstawie opinii Komitetu CHMP w dniu 2 kwietnia 2019 r. Komisja Europejska wydała Decyzję wykonawczą Komisji nr C(2019) 2698 final, w której określone zostały warunki, których spełnienie przez podmioty odpowiedzialne jest wymagane w następującym brzmieniu:

- 1) w ciągu dwóch lat po wydaniu decyzji przez Komisję, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że zweryfikowano proces wytwarzania substancji czynnych stosowanych w jego produktach leczniczych pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania *N*-nitrozoamin i w razie konieczności wprowadzono w nim zmiany, aby jak najbardziej zminimalizować możliwość zanieczyszczenia nitrozoaminą.
- 2) od chwili wydania decyzji przez Komisję, podmiot odpowiedzialny musi zapewnić wdrożenie strategii kontroli wszystkich *N*-nitrozoamin w seriach substancji czynnej stosowanej w jego produktach leczniczych.
- 3) w odniesieniu do *N*-nitrozodimetyloaminy (NDMA) i *N*-nitrozodietiloaminy (NDEA) podmiot odpowiedzialny musi wprowadzić następujące specyfikacje techniczne dotyczące danej substancji czynnej:
 - a) w przejściowym okresie 2 lat należy zastosować podane poniżej wartości graniczne dla NDMA i NDEA:

Maksymalna dawka dobową (mg)	NDEA Wartość graniczna w ng/dobę	NDEA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)	NDMA Wartość graniczna w ng/dobę	NDMA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)
320	26,5	0,082	96,0	0,300

- b) po przejściowym okresie 2 lat należy wprowadzić wartość graniczną dla NDMA i NDEA wynoszącą maksymalnie 0,03 ppm.

Zgodnie z art. 23c pkt 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 ze zm.), w celu zapewnienia właściwego poziomu nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego, Prezes Urzędu może wydać

pozwolenie, z wyłączeniem pozwolenia dla produktu leczniczego weterynaryjnego, w którym określa konieczność spełnienia przez podmiot odpowiedzialny w określonym terminie warunku podjęcia działań określonych w decyzji Komisji Europejskiej z dnia 2 kwietnia 2019 r., w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania tego produktu leczniczego.

Zgodnie z art. 1 decyzji wykonawczej Komisji nr C(2019) 2698 final z dnia 2 kwietnia 2019 r. państwa członkowskie, których to dotyczy, uzależniają udzielanie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan” od warunków określonych w załączniku II do ww. decyzji.

Produkt leczniczy będący przedmiotem niniejszego postępowania zawiera walsartan, zatem wchodzi w zakres dyspozycji ww. przepisu.

Mając powyższe na względzie, postanowiono jak na wstępie.

Pouczenie:

Od niniejszej decyzji, na podstawie art. 127 § 3 i art. 129 § 2 ustawy z dn. 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2018 poz. 2096 ze zm., dalej: kpa), stronie służy prawo do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, w terminie 14 dni od dnia doręczenia decyzji.

Jeżeli strona nie chce skorzystać z prawa do zwrócenia się z wnioskiem o ponowne rozpatrzenie sprawy może, na podstawie art. 52 § 3 w zw. art. 53 § 1 ustawy z dnia 30 sierpnia 2002 r. Prawo o postępowaniu przed sądami administracyjnymi (Dz. U. z 2018 r. poz. 1302 ze zm. dalej: p.p.s.a.), wnieść do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego w Warszawie skargę na decyzję w terminie 30 dni od dnia doręczenia decyzji. Skargę, na podstawie art. 54 § 1 p.p.s.a. wnosi się za pośrednictwem Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Wpis od skargi wynosi 200 złotych. Na podstawie art. 243 § 1 w zw. z art. 244 § 1 p.p.s.a. strona może złożyć wniosek do Wojewódzkiego Sądu Administracyjnego o przyznanie prawa pomocy w zakresie zwolnienia od kosztów sądowych oraz ustanowienia adwokata, radcy prawnego.

Na podstawie art. 127a § 1 i 2 w zw. z art. 127 § 3 kpa w trakcie biegu terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy strona może zrzec się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy. Z dniem doręczenia organowi administracji publicznej oświadczenia o zrzeczeniu się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy, decyzja staje się ostateczna i prawomocna.



z upoważnienia Prezesa
WICEPREZES
ds. Wydziału Negocjacyjnego

Sebastian Migdalski

Otrzymują:

1. Pełnomocnik strony
2. a/a