



## PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa, 2019 -10- 22

Nr UR/RD/.....0574...../19

**Zentiva k.s.**  
**U Kabelovny 130**  
**Dolní Měcholupy**  
**102 37 Praga 10**  
**Republika Czeska**

## DECYZJA

Na podstawie art. 7 ust. 2 w związku z art. 23c pkt 6 oraz art. 16 ust. 3 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”

wyda się pozwolenie nr.....25620..... na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nazwa:

**Caramlo**

Nazwa powszechnie stosowana:

***Candesartanum cilexetili + Amlodipinum***

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

**tabletki, 16 mg + 5 mg**

Droga podania:

**doustna**

Numer procedury zdecentralizowanej:

**DE/H/3677/004/DC**

Podmiot odpowiedzialny:

**Zentiva k.s.**  
**U kabelovny 130**  
**Dolní Měcholupy**  
**102 37 Praga 10**  
**Republika Czeska**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:

**Zentiva k.s.**  
**U kabelovny 130**  
**Dolní Měcholupy**  
**102 37 Praga 10**  
**Republika Czeska**

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

**Zentiva k.s.**  
**U kabelovny 130**  
**Dolní Měcholupy**  
**102 37 Praga 10**  
**Republika Czeska**

Pełny skład jakościowy:

***Substancje czynne:***

**Kandesartan cyleksetylu**  
**Amlodypina**  
w postaci amlodypiny bezylanu

***Substancje pomocnicze:***

**Hydroksypropyloceluloza**  
**Laktoza jednowodna**  
**Skrobia kukurydziana**  
**Makrogol 8000**  
**Karmeloza wapniowa**  
**Mannitol**  
**Kwas stearynowy**  
**Krzemionka koloidalna bezwodna**  
**Magnezu stearynian**

Wielkość opakowania:

**Zatwierdzone:**

**14, 28, 30, 56, 84, 90, 98 szt.**

Zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu:

14 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	0	6	9
28 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	0	7	6
30 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	0	8	3
56 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	0	9	0
84 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	1	0	6
90 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	1	1	3
98 szt.	- kod:	5	9	0	9	9	9	1	4	1	8	1	2	0

Rodzaj opakowania:

**Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.**

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

**Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.**

**Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.**

Okres ważności:

**2 lata**

Kategoria dostępności:

**Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza – Rp.**

Częstotliwość składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego:

**Zgodnie z wykazem zharmonizowanych częstotliwości składania raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych ustalonym na podstawie art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 6 listopada 2001 r. w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi (Dz. U. L 311 z 28.11.2001, str. 67, z późn. zm.).**

**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

Wartości graniczne nie dotyczą serii, w których jednocześnie zidentyfikowano więcej niż jedną z powyższych N-nitrozoamin; takie serie należy odrzucić.

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 22.10.2024.

#### UZASADNIENIE

W dniu 20 lipca 2018 r. podmiot odpowiedzialny Zentiva k.s. złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Caramlo, *Candesartanum cilexetili* + *Amlodipinum*, tabletki, 16 mg + 5 mg na podstawie art. 16 ust. 3 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 ze zm.) w procedurze zdecentralizowanej nr DE/H/3677/004/DC, o której mowa w art. 18a ww. ustawy. Państwem referencyjnym w niniejszym postępowaniu były Niemcy. Procedura zdecentralizowana zakończyła się po 208 dniach tj. 5 sierpnia 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”.

UR.DRL.RLE.4002.0300.2018



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 prospektywny 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:

<b>Maksymalna dawka dobową (mg)</b>	<b>NDEA Wartość graniczna w ng/dobę</b>	<b>NDEA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)</b>	<b>NDMA Wartość graniczna w ng/dobę</b>	<b>NDMA Wartość graniczna w ppm w aktywnej substancji farmaceutycznej (API)</b>
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 kandesartan, 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.



PREZES  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Grzegorz Cessak

Otrzymują:

1. Pełnomocnik strony
2. a/a