



## PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa, 2021 -10- 08

Nr UR/RD/0480/21

Swyssi AG  
Lyoner Strasse 14  
Schwanheim  
60528 Frankfurt am Main  
Niemcy

## 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 2021 r. poz. 974, z późn. zm.) i art. 2 decyzji wykonawczej Komisji nr C(2021) 1309 final z dnia 19 lutego 2021 r. zmieniającej decyzję Komisji C(2019) 2698 z dnia 2 kwietnia 2019 r. dotyczącej, na podstawie art. 31 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. Urz. UE.L Nr 311, str. 67), pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan”

wyda się pozwolenie nr. 26664.... na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nazwa:

**Reverantza**

Nazwa powszechnie stosowana:

***Olmесartanum medoxomilum + Amlodipinum***

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

**tabletki powlekane, 20 mg + 5 mg**

Droga podania:

**doustna**

Numer procedury zdecentralizowanej:

**CZ/H/0934/001/DC**

Podmiot odpowiedzialny:

**Swyssi AG  
Lyoner Strasse 14  
Schwanheim  
60528 Frankfurt am Main  
Niemcy**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:

- 1. Swyssi AG  
Lyoner Strasse 14  
Schwanheim  
60528 Frankfurt am Main  
Niemcy**
- 2. Tchaikapharma High Quality Medicines Inc.  
Bul. D-r G. M. Dimitrov 1  
1172 Sofia  
Bulgaria**

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

- 1. Tchaikapharma High Quality Medicines Inc.  
Blvd. Sankt Peterburg 53  
4000 Plovdiv  
Bulgaria**
- 2. Genepharm S.A.  
Marathonos Avenue 18 Th Km.  
153 51 Pallini, Attiki  
Grecja**

Pełny skład jakościowy:

***Substancje czynne:***

***Olmesartan medoksomil  
Amlodypina***  
w postaci Amlodypiny bezylanu

***Substancje pomocnicze:***

***Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian***

Otoczka:

**Opadry II-85F280013 White:**  
**Alkohol poliwinylowy**  
**Tytanu dwutlenek (E 171)**  
**Makrogol 3350**  
**Talk**

Wielkość opakowania:

Zatwierdzone:

**14, 28, 30 szt.**

Zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu:

**14 szt.**

- kod: 

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 9 | 0 | 9 | 9 | 9 | 1 | 4 | 6 | 6 | 9 | 2 | 3 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

**28 szt.**

- kod: 

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 9 | 0 | 9 | 9 | 9 | 1 | 4 | 6 | 6 | 9 | 3 | 0 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

**30 szt.**

- kod: 

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 5 | 9 | 0 | 9 | 9 | 9 | 1 | 4 | 6 | 6 | 9 | 4 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

Rodzaj opakowania:

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

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

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

Okres ważności:

**51 miesięcy**

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(2021) 1309 final z dnia 19 lutego 2021 r. zmieniającej decyzję Komisji C(2019) 2698 z dnia 2 kwietnia 2019 r. dotyczącą, na podstawie art. 31 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. Urz. UE.L Nr 311, str. 67 dalej: „dyrektywa 2001/83/WE”), pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan” tj.:**

- do dnia 26 września 2022 r. podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że procesy wytwarzania produktu gotowego zostaną zweryfikowane pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin oraz w razie potrzeby**

zmienione, aby jak najbardziej ograniczyć zanieczyszczenie nitrozoaminami, zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w dniu 25 czerwca 2020 r. w procedurze prowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dotyczącymi zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi.

Pozwolenie wydaje się na okres 5 lat od daty wydania niniejszej decyzji.

### UZASADNIENIE

W dniu 28 lutego 2019 r. podmiot odpowiedzialny Swyssi AG złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Reverantza, *Olmesartanum medoxomilum* + *Amlodipinum*, tabletki powlekane, 20 mg + 5 mg na podstawie art. 15 ust. 1 pkt 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. zm.) w procedurze zdecentralizowanej nr CZ/H/0934/001/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. 23 września 2020 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) w substancji czynnej *Valsartanum*, zanieczyszczeń N-nitrozodimetyloaminą o działaniu rakotwórczym, dnia 5 lipca 2018 r. wszczęto procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE 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 powszechnie uznane i nie były 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 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 jest wymagane spełnienie przez podmioty odpowiedzialne.

W dniu 25 czerwca 2020 r. na podstawie art. 5 ust. 3 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 726/2004 z dnia 31 marca 2004 r. ustanawiające unijne procedury wydawania pozwoleń dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi i nadzoru nad nimi oraz ustanawiające Europejską Agencję Leków (Dz. Urz. UE.L 2004 Nr 136, str. 1 dalej: rozporządzenie 726/2004) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi przyjął sprawozdanie oceniające w sprawie zanieczyszczenia nitrozoaminą w produktach leczniczych stosowanych u ludzi. Na wniosek Komisji Europejskiej oceniono wpływ tego sprawozdania oceniającego na wnioski naukowe zawarte w decyzji (2019) 2698. Ocena wykazała, że wnioski naukowe i warunki dotyczące przedmiotowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu powinny zostać zmienione.

W dniu 19 lutego 2021 r. Komisja Europejska wydała Decyzję Wykonawczą nr C(2021) 1309 final zmieniającą decyzję Komisji C(2019) 2698 z dnia 2 kwietnia 2019 r. dotyczącą, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan”.

Zgodnie z pkt 6 preambuły ww. decyzji, decyzja ta zmienia decyzję C(2019) 2698, poprzez zmianę postanowień załącznika II, czyli zmiana polegała na zmianie brzmienia warunków, których spełnienie jest wymagane przez podmioty odpowiedzialne.

Decyzja Wykonawcza Komisji nr C(2021) 1309 final określiła aktualnie obowiązujące warunki w następującym brzmieniu:

- 1) Do dnia 17 kwietnia 2021 r. podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że procesy wytwarzania substancji czynnych stosowanych w produktach gotowych zostaną zweryfikowane pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin oraz w razie potrzeby zmienione, aby jak najbardziej ograniczyć zanieczyszczenie nitrozoaminami, zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w dniu 25 czerwca 2020 r. w procedurze prowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia 726/2004 dotyczącymi zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi.
- 2) Do dnia 26 września 2022 r. podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że procesy wytwarzania produktu gotowego zostaną zweryfikowane pod kątem potencjalnego ryzyka powstawania N-nitrozoamin oraz w razie potrzeby zmienione, aby jak najbardziej ograniczyć zanieczyszczenie nitrozoaminami, zgodnie z zaleceniami przyjętymi przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi w dniu 25 czerwca 2020 r. w procedurze prowadzonej na mocy art. 5 ust. 3 rozporządzenia 726/2004 dotyczącymi zanieczyszczeń nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi.
- 3) Do dnia 17 kwietnia 2019 r. podmiot odpowiedzialny musi zapewnić wdrożenie strategii kontroli wszystkich N-nitrozoamin w seriach substancji czynnej stosowanej w jego produktach gotowych.
- 4) Do dnia 30 czerwca 2021 r. w odniesieniu do N-nitrozodimetyloaminy (NDMA) i N-nitrozodietylaminy (NDEA) podmiot odpowiedzialny musi wprowadzić następujące specyfikacje:

Wartości graniczne NDMA (96 ng na dobę) i NDEA (26,5 ng na dobę) należy stosować w przypadku produktu gotowego. Wartość graniczną należy wyliczyć,

dzieląc odpowiednią wartość graniczną (w ng) przez maksymalną dobową dawkę (w mg) danego produktu, zgodnie z zapisami w ChPL.

Wartość graniczna zwykle musi zostać podana w specyfikacji produktu gotowego. Pominięcie jej w specyfikacji jest usprawiedliwione tylko wtedy, gdy można wykazać, że zawartość danej N-nitrozoaminy w sposób spójny wynosi  $\leq 10\%$  podanej powyżej wartości granicznej, a podstawowa przyczyna została zidentyfikowana i jest dobrze poznana.

Nierutynowość oznaczeń jest możliwa tylko wtedy, gdy można wykazać, że zawartość danej N-nitrozoaminy w sposób spójny wynosi  $\leq 30\%$  podanej powyżej wartości granicznej, a podstawowa przyczyna została zidentyfikowana i jest dobrze poznana.

Zgodnie z zaleceniami przyjętymi w sprawie zanieczyszczeń N-nitrozoaminowych w produktach leczniczych przeznaczonych dla ludzi (procedura na mocy art. 5 ust. 3) w przypadku zidentyfikowania jednoczesnego występowania wspomnianych powyżej N-nitrozoamin w tym samym produkcie gotowym należy zapewnić, że skumulowane ryzyko związane z tymi N-nitrozoaminami nie przekracza ryzyka wystąpienia nowotworu w ciągu całego życia (narażenie trwające całe życie) wynoszącego 1:100 000. Można też zastosować alternatywne podejście, w przypadku gdy suma zawartości tych dwóch N-nitrozoamin nie przekracza wartości granicznej najsilniej działającej zidentyfikowanej N-nitrozoaminy (NDEA). Podmiot odpowiedzialny musi należycie uzasadnić podejście zastosowane w danym przypadku.

Podmiot odpowiedzialny powinien zapewnić właściwą aktualizację strategii kontroli wszystkich N-nitrozoamin.

Podmiot odpowiedzialny wprowadził warunki określone w punktach 1, 3 i 4 w trakcie procesu rejestracji.

Zgodnie z art. 23c pkt 6 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, z późn. 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 warunków: (...) dostarczania informacji dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu leczniczego wynikających z postępu naukowo-technicznego i z poszerzania wiedzy na temat tego produktu leczniczego lub substancji czynnych wchodzących w skład tego produktu.”*

Zgodnie z 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, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi, zawierających substancje czynne „kandesartan”, „irbesartan”, „losartan”, „olmesartan”, „walsartan: „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 na podstawie wniosków z badań naukowych zawartych w załączniku I.” Postanowienie to powtórzone zostało w art. 2 decyzji wykonawczej Komisji nr C(2021)1309 final z dnia 19 lutego 2021 r.

Produkt leczniczy będący przedmiotem niniejszego postępowania zawiera „olmesartan”, zatem wchodzi w zakres dyspozycji ww. postanowień.

W związku z powyższym Prezes Urzędu wydaje pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego jednocześnie określając warunki konieczne do spełnienia przez podmiot odpowiedzialny w określonym terminie w celu zapewnienia bezpiecznego stosowania tego produktu leczniczego.

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 2021 r. poz. 735, z późn. zm.), 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 2019 r. poz. 235 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