



PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa, 2019 -12- 1 0

Nr UR/ZM/0521/19

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

DECYZJA

Na podstawie art. 7 ust. 2 w zw. z art. 32 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499 ze zm.)

dokонуje się zmiany podmiotu odpowiedzialnego w pozwoleniu nr 25438 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Nazwa:

Amlodipine/Valsartan HCS

Nazwa powszechnie stosowana:

Amlodipinum + Valsartanum

Postać farmaceutyczna, moc i dawka substancji czynnej:

tabletki powlekane, 5 mg + 320 mg

Droga podania:

doustna

Numer procedury zdecentralizowanej:

CZ/H/0798/001/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-Lohman-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy
3. **Krka-Farma d.o.o.**
V. Holjevca 20/E
10 450 Jastrebarsko
Chorwacja

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

1. **Krka d.d., Novo mesto**
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia
2. **Krka-Farma d.o.o.**
V. Holjevca 20/E
10 450 Jastrebarsko
Chorwacja
3. **Krka d.d., Novo mesto**
Povhova ulica 5
8501 Novo mesto
Słowenia
4. **TAD Pharma GmbH**
Heinz-Lohman-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy
5. **Labor L + S AG**
Mangelsfeld 4, 5, 6
97708 Bad-Blocklet-Grossenbrach
Niemcy

Pełny skład jakościowy:

Substancje czynne:

Amlodypina
w postaci amlodypiny bezylanu
Walsartan

Substancje pomocnicze:

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 200)
Mannitol
Magnezu stearynian
Kroscarmeloza sodowa
Powidon (K25)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Sodu laurylosiarczan

Otoczka:

Żelaza tlenek żółty (E 172)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Opadry White II:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk

Wielkość opakowania:

Zatwierdzone:

Blister: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100 szt.

Blister jednodawkowy: 10x1, 14x1, 28x1, 30x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 100x1 szt.

Zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu:

Blister:

28 szt.

- kod:

3	8	3	8	9	8	9	7	0	9	1	4	3
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Rodzaj opakowania:

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

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

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Okres ważności:

3 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-nitrozodietyloaminy (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 4 lipca 2024 roku.

Postanowienia niniejszej decyzji wchodzi w życie nie później niż 6 miesięcy od dnia jej wydania.

Podmiot odpowiedzialny na podstawie niniejszej decyzji dokonuje zmiany danych w Charakterystyce Produktu Leczniczego, ulotce dla pacjenta i opakowaniach produktu leczniczego w punktach wskazujących *Podmiot Odpowiedzialny*.

UZASADNIENIE

W dniu 4 października 2017 r. podmiot odpowiedzialny HCS bvba złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Amlodipine/Valsartan HCS, *Amlodipinum + Valsartanum*, tabletki powlekane, 5 mg + 320 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 CZ/H/0798/001/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. 17 grudnia 2018 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 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-nitrozodimetyloaminy (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.

W dniu 22 lipca 2019 r. podmiot odpowiedzialny KRKA, d.d., Novo mesto złożył wniosek o zmianę podmiotu odpowiedzialnego w pozwoleniu nr 25438 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Amlodipine/Valsartan HCS, *Amlodipinum + Valsartanum*, tabletki powlekane, 5 mg + 320 mg.

Mając powyższe na względzie, postanowiono jak na wstępie.

Pouczenie:

Od niniejszej decyzji, na podstawie art. 127 § 3 i art. 129 § 2 ustawy z dnia 14 czerwca 1960 r. Kodeks postępowania administracyjnego (Dz. U. z 2018 r. poz. 2096 ze zm., dalej: K.p.a.), 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 lub radcy prawnego.

Na podstawie art. 127a § 1 i 2 w zw. z art. 127 § 3 K.p.a. w trakcie biegu terminu do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenie sprawy strona może zrzec się prawa do wniesienia wniosku o ponowne rozpatrzenia 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 up. Prezesa
WICEPREZES
ds. Produktów Leczniczych
Marcin Korakowski

Otrzymują:

1. Pełnomocnik strony
2. a/a