



## PREZES

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Warszawa,

2019 -08- 0 5

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

**Sandoz GmbH**  
**Biochemiestrasse 10**  
**6250 Kundl**  
**Austria**

## 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”

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

Nazwa:

**Dipperam HCT**

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:

**NL/H/4290/002/DC**

Podmiot odpowiedzialny:

**Sandoz GmbH**  
**Biochemiestrasse 10**  
**6250 Kundl**  
**Austria**

Nazwa i adres wytwórcy, u którego następuje zwolnienie serii:

- 1. Salutas Pharma GmbH**  
**Otto-von-Guericke-Allee 1**  
**39179 Barleben**  
**Niemcy**
- 2. Novartis Pharma GmbH**  
**Roonstrasse 25**  
**90429 Nürnberg, Bayern**  
**Niemcy**
- 3. Novartis Farmacéutica, SA**  
**Ronda de Santa Maria, 158**  
**08210 Barberà del Vallès (Barcelona)**  
**Hiszpania**

Miejsce wytwarzania, gdzie następuje kontrola serii:

- 1. Novartis Farmaceutica, S.A.**  
**Ronda de Santa Maria, 158**  
**08210 Barbera del Valles (Barcelona)**  
**Hiszpania**
- 2. Pharmanalytica, S.A.**  
**Via Balestra**  
**6600 Locarno**  
**Szwajcaria**

Pełny skład jakościowy:

***Substancje czynne:***

**Amlodypina**  
w postaci amlodypiny bezylanu  
**Walsartan**  
**Hydrochlorotiazyd**

***Substancje pomocnicze:***

**Celuloza mikrokrystaliczna**  
**Krospowidon (typ A)**  
**Krzemionka koloidalna bezwodna**  
**Magnezu stearynian**

Otoczka:

**Hypromeloza (typ 2910)**  
**Makrogol 4000**  
**Talk**  
**Tytanu dwutlenek (E 171)**  
**Żelaza tlenek żółty (E 172)**  
**Żelaza tlenek czerwony (E 172)**

Wielkość opakowania:

Zatwierdzone:

Blister: 14, 28, 30, 56, 90, 98, 100, 280 szt.

Blister jednodawkowy: 28x1, 56x1, 98x1, 280x1 szt.

Zadeklarowane do wprowadzenia do obrotu:

Blister:

**28 szt.**

- kod: 

5	9	0	7	6	2	6	7	0	9	3	3	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Rodzaj opakowania:

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

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

Wymagania dotyczące przechowywania i transportu:

**Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.**

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

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 05.08.2024 r.

#### UZASADNIENIE

W dniu 29 grudnia 2017 r. podmiot odpowiedzialny Sandoz GmbH złożył wniosek o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Dipperam HCT, *Amlodipinum* + *Valsartanum* + *Hydrochlorothiazidum*, tabletki powlekane, 10 mg + 160 mg + 12,5 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 NL/H/4290/002/DC, o której mowa w art. 18a ww. ustawy. Państwem referencyjnym w niniejszym postępowaniu była Holandia. Procedura zdecentralizowana zakończyła się po 210 dniach tj. 1 maja 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*-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.

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.



PREZES  
Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,  
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

*[Signature]*  
Grzegorz Gessak

Otrzymują:  
1. Pełnomocnik strony  
2. a/a