

## Risikobewertung zu möglichen Nitrosaminverunreinigungen für national zugelassene Human-Arzneimittel in Zuständigkeit des Paul-Ehrlich- Instituts (Aktualisierung August 2020)

Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit chemisch synthetisierten Wirkstoffen und biologischen Wirkstoffen sind aufgerufen, eine Risikoeinschätzung hinsichtlich des möglichen Vorkommens von Nitrosaminen für ihre Arzneimittel einzureichen (Schritt 1: Risiko Evaluation). Arzneimittel für die ein Risiko identifiziert wurde, sind zu testen und die zugehörigen Analyseergebnisse einzureichen (Schritt 2: Risiko Assessment). Sind Änderungen der Zulassung erforderlich, sind die entsprechenden Änderungsanzeigen (Variations) einzureichen (Schritt 3: Änderung der Zulassung).

Der Aufruf resultiert aus dem Art. 5(3) des Verfahrens zu Nitrosaminen in Humanarzneimitteln.

Es gelten unterschiedliche Einreichungsfristen für Arzneimittel mit chemisch synthetisierten und biologischen Wirkstoffen. Die Fristen sind wie folgt:

| <b>Einreichung bis spätestens:</b> | <b>Arzneimittel mit chem. def. Wirkstoffen</b> | <b>Biologika</b> |
|------------------------------------|--|------------------|
| <b>Schritt 1</b> (obligatorisch)   | 31.03.2021                                     | 01.07.2021       |
| <b>Schritt 2 und 3</b>             | 26.09.2022                                     | 01.07.2023       |

Für national zugelassene Arzneimittel soll die Einreichung den Vorgaben der „CMDh practical guidance for marketing authorisation holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines“ und der „CMDh questions und answers“ entsprechen.

Auf der CMDh Webseite finden Sie Informationen zu verfahrenstechnischen Details und die benötigten Dokumentvorlagen.

### Hinweise:

- Bei der Einreichung können Informationen zu mehreren Arzneimitteln in einer Einreichung (in einer Vorlage) kombiniert werden, sofern das Ergebnis der Risikobewertung für diese Produkte gleich ist (siehe Nr. 1.2 der CMDh „practical guidance“)
- Gemäß CHMP Assessment Report<sup>1</sup> (EMA/369136/2020) vom 25.06.2020 besteht ein Risiko von Nitrosaminverunreinigungen für Biologika mit bestimmten Risikofaktoren. Diese sind auch aufgeführt in der Q&A Nr. 2 der EMA/CMDh Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products (EMA/409815/2020).

<sup>1</sup> Siehe Abschnitt 5 Recommendations, dort Aufzählungszeichen 2.

## Informationen und Vorlagen von CMDh und EMA

- Informationen der Koordinierungsgruppe (CMDh): [Information on nitrosamines for marketing authorisation holders](#)
- Informationen der EMA: [Nitrosamine impurities](#)

## Einreichung und Kontakt

E-Mail: [eu-cooperation@pei.de](mailto:eu-cooperation@pei.de)

## Hintergrund

Im Juni 2018 wurde eine Verunreinigung von Valsartan mit dem Nitrosamin N-Nitrosodimethylamin (NDMA) festgestellt.

Seitdem wurden Nitrosaminverunreinigungen in Chargen anderer Arzneimittel mit chemisch synthetisierten Wirkstoffen nachgewiesen und inzwischen ist bekannt, dass sich diese Verunreinigungen unter bestimmten Bedingungen während der Produktion und bei der Verwendung bestimmter Lösungsmittel, Reagenzien und anderer Rohstoffe bilden bzw. übertragen werden können.

Nitrosamine werden auf der Grundlage von Tierversuchen als potentiell krebserregend beim Menschen eingestuft. Sie können in einigen Nahrungsmitteln und Trinkwasser enthalten sein. Es wird nicht erwartet, dass Nitrosamine bei einer sehr geringen Aufnahme Schäden verursachen. Bei den wenigen Arzneimitteln, bei denen Nitrosamine nachgewiesen wurden, wird das Risiko für die Patienten als gering eingeschätzt.

Trotz des geringen Risikos, dass Nitrosamine vorhanden sind, wurde im September 2019 eine wissenschaftliche Bewertung zu [Nitrosaminverunreinigungen](#) des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) gemäß Artikel 5 (3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 gestartet.

In Folge wurde im September 2019 zunächst nur für Arzneimittel mit chemisch definierten Wirkstoffen, eine Risikobewertung und ggf. Testung gefordert. Gemäß CHMP Assessment Report vom 25.06.2020 sind seit Juli 2020 nun auch Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit biologischen Wirkstoffen zur Anwendung am Menschen aufgefordert eine Risikobewertung für ihre Arzneimittel vorzunehmen.