

Risikobewertung zu möglichen Nitrosaminverunreinigungen für national zugelassene Human-Arzneimittel in der Zuständigkeit des Paul- Ehrlich-Instituts (Aktualisierung März 2022)

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 beim PEI einzureichen (**Schritt 2: Risiko Assessment**). Sind Änderungen der Zulassung erforderlich, um das Vorhandensein von Nitrosaminen zu verhindern oder auf unter den zum Schutz der öffentlichen Gesundheit ermittelten Grenzwerten zu begrenzen, sind die entsprechenden Änderungsanzeigen (Variations) einzureichen (**Schritt 3: Änderung der Zulassung**).

Der Aufruf ist Folge des Verfahrens nach Artikel 5 (3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosaminen in Humanarzneimittel.

National zugelassene Arzneimittel die der Richtlinie 2001/83/EC unterliegen

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

Einreichung bis spätestens:	Arzneimittel mit chem. def. Wirkstoffen	Biologika
Schritt 1 (obligatorisch)	31.03.2021	01.07.2021
Schritt 2 und 3	26.09.2022	01.07.2023

Für national zugelassene Arzneimittel soll die Einreichung den Vorgaben dieser Guidance Dokumente entsprechen:

- „CMDh practical guidance for marketing authorisation holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5 (3) Referral on Nitrosamines“
- „CMDh questions und answers.

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 Report¹ (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)“.

¹ Siehe Abschnitt 5 Recommendations, dort Aufzählungszeichen 2.

Nach § 4b AMG genehmigte Arzneimittel

Auch Inhaber von Genehmigungen nach § 4b AMG sind aufgefordert, für ihr gemäß § 4b AMG genehmigtes Arzneimittel für neuartige Therapien eine Risikoeinschätzung hinsichtlich einer möglichen Verunreinigung mit Nitrosaminen einzureichen. Der Aufruf gilt sinngemäß für Antragsteller, über deren Antrag auf Erstgenehmigung oder Anschlußgenehmigung noch nicht entschieden wurde und für die im Verfahren noch keine entsprechende Nachforderung formuliert wurde.

Fristen für nach § 4b AMG genehmigte Produkte:

Einreichung bis spätestens:	ATMP nach § 4b AMG
Schritt 1 (obligatorisch)	01.10.2021
Schritt 2 und 3	01.10.2023

Nach § 21a AMG genehmigte und bestimmte nach § 21 AMG zugelassene Arzneimittel

Die Einreichung einer Risiko Evaluation (Schritt 1) entfällt für Zulassungsinhaber von Blutkomponenten zur Transfusion sowie Genehmigungs-/Zulassungsinhaber von humanen Gewebezubereitungen und Stammzellzubereitungen zur hämatopoetischen Rekonstitution, wenn kein Risiko identifiziert wurde.

Wird jedoch ein Risiko indentifiziert sind Schritte 2 und 3 durchzuführen.

Informationen und Vorlagen von CMDh und EMA

- Informationen der Koordinationierungsgruppe (CMDh):
 - [Information on nitrosamines for marketing authorisation holders](#)
 - [CMDh Press Release \(03/2022\)](#)
- Informationen der EMA: [Nitrosamine impurities](#)

Einreichung und Kontakt

E-Mail: esubmission@pei.de

Hintergrund

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

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

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 (EMA/341963/2020) vom 25.06.2020 wurde auch ein Risiko von Nitrosaminverunreinigungen für Biologika mit bestimmten Risikofaktoren identifiziert und es wurden weitere Maßnahmen beschlossen. Seit Juli 2020 sind auch Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit biologischen Wirkstoffen zur Anwendung am Menschen aufgefordert, eine Risikobewertung für ihre Arzneimittel vorzunehmen. Das trifft auch auf zentral zugelassene ATMPs zu.

Um den Patientenschutz zu gewährleisten, wird nun ein entsprechendes Risikobewertungsverfahren für ATMP, die national nach § 4b AMG genehmigt werden, durchgeführt.