

Van: 5.1.2e
Aan: 5.1.2e
Cc: 5.1.2e
Onderwerp: FW: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
Datum: maandag 25 oktober 2021 09:09:34
Bijlagen: 5.1.1c

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hooft ook bij 5.1.2e Omschrijving: recallrapportage sartanen Teva.
 Groet,
 5.1.2e

Van: 5.1.2e
Verzonden: vrijdag 22 oktober 2021 17:27
Aan: 5.1.2e
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e

In bijlage doe ik u onze recallrapportage toekomen.
 Excuses voor de vertraging.
 Met vriendelijke groet,

5.1.2e
 5.1.2e
 Teva Nederland B.V.
 Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
 Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
 5.1.2e teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e
Verzonden: maandag 4 oktober 2021 10:49
Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e
 Wij zijn in afrondende fase m.b.t. de recallrapportage.
 Hier gaat even wat meer tijd in zitten vanwege de complexe reconciliatie op >100 batches.
 Daarnaast zijn wij later begonnen dan gepland, omdat wij op verzoek van apothekers en groothandels de retourtermijn uiteindelijk hebben verlengd tot 15 september. Dit i.v.m. de vakantieperiode en grote aantallen.
 Ik verwacht u in de loop van deze week het rapport te kunnen toesturen.
 Met vriendelijke groet,

5.1.2e
 5.1.2e
 Teva Nederland B.V.
 Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
 Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
 5.1.2e teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl
Verzonden: vrijdag 1 oktober 2021 07:48
Aan: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Cc: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e
 Graag informeer ik u of de recallrapportage al gereed is.
 Met vriendelijke groet,
 5.1.2e
 (6)
 5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Verzonden: vrijdag 9 juli 2021 11:07
Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl
Cc: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e
 Bij onze laatste controle van het overzicht 'te recallen batches' zijn wij erachter gekomen dat in onderstaande lijst (uw mail van 6 juli jl.) batches voorkomen waar er nog geen uitleveringen naar de markt hebben plaatsgevonden.
 Ik ga ervan uit dat het akkoord is deze batches uit de lijst weg te laten, maar voor volledige transparantie doe dat graag even in overleg.
 Alle batches staan in ons systeem geblokkeerd voor distributie, dus kunnen ook niet meer uitgeleverd worden. Graag uw bevestiging van akkoord op dit voorstel.
 Bij onze laatste recall van dergelijke omvang (dat was de Metformine recall), heeft de IGI vooraf de apothekers in Nederland geïnformeerd. Dat hebben wij gemerkt aan de telefoontjes die wij vervolgens binnen kregen.
 Kunt u mij informeren of dit nu ook het geval zal zijn? Is het ook al bekend wanneer uw persbericht verschijnt op de website van IGI en KNMP?
 Wij willen uiteraard onze service desk medewerkers optimaal kunnen voorbereiden m.b.t. het beantwoorden van vragen uit de markt.
 Alvast heel hartelijk dank voor uw respons.
 Met vriendelijke groet,

5.1.2e
 5.1.2e
 Teva Nederland B.V.
 Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
 Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
 5.1.2e teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl
Verzonden: woensdag 7 juli 2021 15:55
Aan: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Cc: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e
 Hartelijk dank voor uw respons.
 IGI is op de hoogte van de nieuwe melding van een nieuwe vervulling. Deze is meegenomen in de overweging wanneer te recallen. IGI heeft samen met VWS en CBG niet te wachten op de verdere beoordeling van deze nieuwe impurity. Of deze impurity later tot tekorten zal leiden, is onafhankelijk van de azide-tetrazole impurity. Daarom zien we dit als twee separate casussen.
 De meeste landen zijn zich nu aan het beraden over de recall (timing, limiet en niveau). Elk land maakt daarin eigen overwegingen. De overweging voor IGI om over te gaan tot recall op patiëntniveau is de ervaring van eerdere recalls. Toen is gebleken dat door de onrust een recall op apothekeniveau in de praktijk een recall op patiëntniveau is. Voor de patiënt is het een ernstig bericht dat zij medicijnen slikken die mogelijk kankerverwekkend zijn. In feite klopt het dat er geen acuut risico is. Maar de bepaling van het niveau gebeurt op basis van meerdere factoren dus.
 We zijn ons ook heel erg bewust van wat wij vragen van de apothekers en andere stakeholders. We betrekken iedereen in een zo'n vroeg mogelijk stadium om het proces goed te laten verlopen. Echter, onvrede bij diverse partijen zal nooit uitgesloten kunnen worden.
 Het klopt dat ook batches teruggeroepen moeten worden die vermoedelijk al uitverkocht zijn. Echter, omdat het niet helemaal uitgesloten is, omvat de recall alle batches die nog binnen houdbaarheid zijn.
 Dit is conform eerdere recalls.
 Heel hartelijk bedankt dat u wilt deelnemen aan de gezamenlijke brief. We hebben alle betrokken firma's bereid gevonden hieraan deel te nemen. U hoort morgen van mij meer instructies. Er is ook al een firma die de lead op zich wil nemen.
 Met vriendelijke groet,
 5.1.2e
 IGI
 5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Verzonden: woensdag 7 juli 2021 14:46
Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl
Cc: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
 Geachte 5.1.2e

Excuses voor de late reactie. Wij hebben inderdaad nog wat vragen m.b.t. de recall.
 Ik wil u echter eerst informeren over de nieuwe melding die wij vandaag aan de EMA hebben gedaan, aanvullend op eerdere communicatie m.b.t. dit onderwerp.
 In bijlage treft u de brief gericht aan de EMA, tezamen met bijbehorende bijlagen.
 Verder hebben wij met betrekking tot de recall nog de volgende vragen.
 Wij zouden nl. graag van IGI willen vernemen wat de onderbouwing is voor een recall op patiëntniveau. Voor zo ver onze informatie reikt is Nederland nu de eerste lidstaat die een recall op patiëntniveau vereist.
 Eerder hebben wij u een Health Hazard Assessment doen toekomen en een toxicologisch expert rapport (van zowel Losartan als Valsartan), waarin is onderbouwd dat er geen onmiddellijk risico is voor de

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@teva.nl>

Verzonden: maandag 5 juli 2021 13:31

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Om de continuïteit van de supply voor Losartan op de Nederlandse markt te garanderen, wil onze Supply Chain afdeling graag weten of Nederland de batches tussen TTC en LTL level kan accepteren.

Aangezien ik nog geen respons van IGJ heb ontvangen, kan ik momenteel deze vraag niet beantwoorden.

In totaal staan er nu 3 batches voor Nederland gealloceerd in de verpakplanning (zie bijlage). Graag wil ik u daarom nogmaals vragen of het IGJ akkoord gaat om deze batches te leveren voor de Nederlandse markt teneinde geneesmiddelen tekorten te voorkomen.

Deze batches zijn bedoeld om de periode te overbruggen totdat er batches beschikbaar zijn met API welke voldoet aan de TTC limiet.

Indien geen akkoord kunnen wij de batches nog beschikbaar stellen voor andere markten.

Alvast heel hartelijk dank voor uw reactie.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e @teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e

Verzonden: dinsdag 29 juni 2021 15:26

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Wij hebben op de Nederlandse markt geen impacted batches irbesartan.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e @teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

Verzonden: dinsdag 29 juni 2021 14:54

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Deze week hebben we nog geen besluit kunnen nemen.

U hebt eerder overzichten gegeven voor losartan en valsartan. Ik kan geen bericht over irbesartan vinden. Kunt u de situatie voor irbesartan nog benoemen?

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

Verzonden: vrijdag 25 juni 2021 08:29

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor dit overzicht, het is duidelijk.

Volgende week heeft IGJ weer overleg over deze casus. Het doel is om zsm tot een besluit te komen. Uiteraard hou ik u op de hoogte direct na het nemen van het besluit.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Verzonden: donderdag 24 juni 2021 11:45

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Ondertussen zijn de testresultaten van alle batches bestemd voor NL markt ontvangen.

In bijlage zend ik u een volledig overzicht van alle Teva batches voor de NL markt, inclusief data eerder verstrekt op 15 juni jl.:

- Bijlage 1: overzicht Losartan/Losartan HCTZ batches boven LTL limiet (deze bijlage is ongewijzigd gebleven t.o.v. overzicht verstuurd)
- Bijlage 2: overzicht Losartan/Losartan HCTZ batches tussen TTC en LTL limiet (deze bijlage is aangevuld t.o.v. overzicht eerder verstuurd)
- Bijlage 3: overzicht Valsartan/Valsartan HCTZ batches tussen TTC en LTL limiet (deze bijlage is ongewijzigd gebleven t.o.v. overzicht eerder verstuurd)
- Bijlage 4: overzicht Losartan/Losartan HCTZ batches onder TTC limiet (dit is een nieuwe bijlage).

Het aangevulde overzicht van batches Losartan/Losartan HCTZ geeft nu een ander beeld m.b.t. de totale situatie. Wij hebben dus voorraden van zowel batches boven LTL als batches tussen TTC en LTL.

Voor de totale beeldvorming van voorraadsituatie is ook bijlage 4 toegevoegd, de batches die gemeten zijn binnen TTC limiet. Hier hebben wij 3 batches actief van op voorraad, de rest is reeds geruime tijd uitverkocht.

Daarnaast is inmiddels bekend geworden dat onze manufacturing site momenteel geen batches in het proces beschikbaar heeft die lager dan TTC zijn gemeten.

Ingeval er een recall plaatsvindt op alle batches boven TTC, zal dit vrijwel zeker tot dreigend geneesmiddelen tekorten leiden, aangezien wij momenteel de voorraden ook niet kunnen aanvullen. Teva heeft voor alle Losartan varianten een marktaandeel variërend van 12-25%.

Wij vragen IGJ daarom te overwegen om de batches met Azide-impurity limiet tussen TTC en LTL tijdelijk op de markt te accepteren als overbrugging totdat de aangepaste CEP/nieuwe CEP zijn goedgekeurd (variatie is reeds ingediend). Teva heeft hier eerder een Health Safety assessment voor aangeleverd ter onderbouwing van dit verzoek.

Voor Valsartan/Valsartan HCTZ blijft mijn eerdere analyse van de voorraad- en marktsituatie ongewijzigd.

Wilt u mij aub zo spoedig mogelijk laten weten:

- Of IGJ de batches tussen TTC en LTL limiet tijdelijk zal accepteren zodat wij de markt kunnen blijven beleveren (zowel Losartan als Valsartan presentaties)?
- Of dit besluit alleen voor de huidige voorraden geldt of ook voor eventueel toekomstig vrij te geven batches?
- Of IGJ akkoord gaat met het eerder gedane voorstel tot het uitvoeren van een recall op groothandel/apotheekniveau van Losartan/Losartan HCTZ batches boven LTL limiet.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e @teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e

Verzonden: maandag 21 juni 2021 21:01

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Ik kan u informeren dat wij vandaag de overige testresultaten hebben ontvangen.

Wij zijn de data nog even specifiek voor de markt Nederland aan het opmaken, waarna ik u deze zal toezenden.

Ik kan u alvast informeren dat er in attachment 1 (overzicht Losartan/Losartan HCTZ batches boven LTL) geen wijzigingen zijn opgetreden.

Ook in attachment 3 (Valsartan/Valsartan HCTZ tussen TTC en LTL) is dit het geval. Voor de Valsartan presentaties is dus alle informatie voor NL reeds bekend en gedeeld met IGJ.

Ik zal u morgen of uiterlijk woensdag a.s. een nieuwe versie van attachment 2 doen toekomen.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e 5.1.2e
5.1.2e Teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e
Verzonden: donderdag 17 juni 2021 20:36
Aan: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl
CC: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: Re: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e
Geachte 5.1.2e
Nog niet alle batches voor Nederland zijn getest, er worden inderdaad nog meer resultaten verwacht.
Ik hoop u maandag a.s. wat concreter te kunnen informeren m.b.t. timelines etc.
Met vriendelijke groet,
5.1.2e

Verstuurd vanaf mijn iPhone

Op 17 jun. 2021 om 16:47 heeft 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl het volgende geschreven:

Geachte 5.1.2e
Hartelijk dank voor uw mail.
We zijn op dit moment aan het bespreken aan het voeren over de uitvoering van de recall. We hopen snel de uitkomst daarvan met u te kunnen delen.
Wilt u nog aangeven of nu alle batches voor Nederland getest zijn of dat er nog meer resultaten verwacht worden?
Met vriendelijke groet,
5.1.2e
5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Verzonden: dinsdag 15 juni 2021 11:47
Aan: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl
CC: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e
Geachte 5.1.2e
Met betrekking tot onderstaande melding informeer ik u hierbij dat wij op 8 juni 2021 onderstaand bericht van de EMA hebben ontvangen (zie onderaan in deze email).
De betreffende impurity is bij een aantal batches Losartan en Losartan Hydrochlorothiazide boven de LTL limiet gemeten (zie attachment 1 in bijlage voor een volledig overzicht).
In lijn met het advies van de EMA stelt Teva voor deze batches een recall voor op groothandel/apotheekniveau.
Voor de volledigheid informeer ik u dat de consequentie van de recall zal zijn dat wij met onmiddellijke ingang in nazending geraken met de betreffende presentaties van het product, aangezien de enige batches die wij momenteel op voorraad hebben van dit product in binnen deze categorie (boven LTL) vallen. Naar verwachting zal hierdoor een geneesmiddelentekort worden veroorzaakt in de NL markt.
Tevens wil ik u informeren dat van een aantal batches binnen expiratedatum, de limiet van de Azido impurity tussen TTC en LTL is gemeten. Het betreft in dit geval de producten Losartan/Losartan HCTZ, alsmede Valsartan/Valsartan HCTZ (zie resp. bijlagen 2 en 3 voor volledig overzicht).
Zoals verzocht door de EMA hebben wij onze voorraadpositie van deze producten geëvalueerd. Wij voorzien in alle gevallen een risico op een geneesmiddelentekort in de markt NL, indien deze batches geblokkeerd worden en/of er een marktactie moet worden uitgevoerd.
Wij hebben de variatie om onze CEP aan te passen m.b.t. een geoptimaliseerd API proces ingediend bij 5.1.2a en wachten nu op de goedkeuring.
Wij stellen daarom voor, ter preventie van geneesmiddelentekorten, om de producten in de markt te houden totdat de aangepaste CEP en/of nieuwe CEP is goedgekeurd (voor Losartan).
In alle bijlagen zijn naast de productgegevens ook gegevens opgenomen m.b.t. het marktaandeel, de omzetsnelheid, de datum van eerste en laatste uitlevering van de batches.
Dit geeft aanvullende informatie over de marktsituatie. Voor de batches Losartan/Losartan HCTZ tussen TTC en LTL limiet, zijn vrijwel alle batches reeds voor langere termijn uitverkocht (zie kolom O attachment 2).
Voor de Valsartan/Valsartan HCTZ, zijn de batches in bijlage 3 de enige die wij op voorraad hebben. Bij blokkeren van deze voorraad zal ook onmiddellijk een nazending ontstaan en risico op geneesmiddelentekort.
Graag vernemen wij van u:
1. Of u akkoord gaat met het uitvoeren van een recall op groothandel/apotheekniveau van Losartan/Losartan HCTZ batches boven LTL limiet (attachment 1).
2. Of u akkoord gaat met het voorstel om batches tussen TTC en LTL limiet tijdelijk op de markt te accepteren teneinde het risico op een geneesmiddelentekort te voorkomen (attachments 2 en 3).

From: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e ema.europa.eu
Sent: dinsdag 8 juni 2021 16:51
To: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.com
Cc: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @ema.europa.eu; 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @ema.europa.eu; 5.1.2e
5.1.2e @ema.europa.eu
Subject: 5.1.2e Detection of Mutagenic Impurity in Irbesartan
Dear 5.1.2e
Please find below the assessment performed by the 5.1.2a for your proposed control strategy and remediation plan:
In general, these are the requirements requested for API batches and finished product (FP) batches affected by this issue:
API Batches used in FP batches to be released on the market
API to be used to manufacture FPs must be below TTC limit.
FP Batches on the market
Recall for Batches > LTL
No recall for Batches < TTC
LTL approach: For batches > TTC and < LTL in case of shortages the Company has to liaise with every member state that has to consider the supply situation and evaluate if the recall is necessary or not.
With regards to your specific request to release API lots fulfilling to the LTL limit during the intermediate period while they are awaiting approval for the change of the manufacturing process via CEP variation.
Please find below the IGT assessment:
- We cannot agree with 5.1.10 proposal to release batches > TTC and < LTL as an interim measurement. In case the API analytical results are > TTC and < LTL and there is risk of shortages then 5.1.2a should be notified.
- 5.1.1c must then decide whether these batches may be used to manufacture new finished product or not.
If you have further question don't hesitate
Thank you
Kind regards
5.1.2e

Mocht u naar aanleiding van bovenstaande nog vragen hebben, dan vernemen ik deze graag.
Met vriendelijke groet,
5.1.2e

5.1.2e
Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e Teva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl
Verzonden: donderdag 27 mei 2021 17:03
Aan: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Onderwerp: Re: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e
Geachte 5.1.2e
We gaan ermee akkoord dat u medio juni het totaaloverzicht geeft. Wilt u wel voor batches op de markt resultaten > LTL direct melden?
Met vriendelijke groet,
5.1.2e
5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @teva.nl
Verzonden: donderdag 27 mei 2021 15:29
Aan: 5.1.2e 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl
Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e
Geachte 5.1.2e
Excuses voor de vertraging.
Wij kunnen u als volgt informeren:
Voor Nederland geldt dat van alle batches die tot nu toe zijn gemeten, de resultaten van de Azide-impurity beneden LTL liggen.

Voor de Valsartan van 5.1.2e zijn alle batches gemeten. Voor de Losartan van 5.1.2e zijn vanwege het grote aantal batches nog niet alle batches gemeten. Wij verwachten alle testresultaten tegen medio juni gereed te hebben en zullen dan het volledig overzicht met u delen.

Deze planning ligt in lijn met hetgeen wij ook met de EMA hebben afgesproken.

De betrokken CEP nummers staan vermeld in de brief gericht aan de EMA (in attachment 1), die zullen wij ook in het totaaloverzicht verwerken.

Ik hoop u voor nu voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u nog aanvullende vragen hebben dan verneem ik deze graag.

Met vriendelijke groot,

5.1.2e

5.1.2e

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5, 2031 GA, Haarlem
Tel: 5.1.2e Cell: 5.1.2e
5.1.2e eva.nl www.tevapharm.com

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Verzonden: donderdag 27 mei 2021 09:06

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e,

Zou u nog willen reageren op mijn onderstaande mail? Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Verzonden: donderdag 20 mei 2021 09:20

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@teva.nl>

Onderwerp: RE: Azide-impurity sartanen; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

Geachte 5.1.2e,

Hartelijk dank voor uw melding.

Het rapport dat Teva ook naar de EMA heeft gestuurd, wordt centraal beoordeeld. Daarover zullen we nu geen opmerkingen maken.

Als we het goed begrijpen, is er voor Nederland tot nu toe geen enkele batch op de markt > LTL. Dan zijn marktacties volgens de huidige stand van zaken niet van toepassing. We zouden wel graag een overzicht willen hebben van de resultaten per batch. Kunt u in dat overzicht ook aangeven welke CEP erbij betrokken is? Dat overzicht helpt ons om een totaalbeeld te krijgen van de problematiek.

Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groot,

5.1.2e

5.1.2e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS
Stadsplein 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M 5.1.2e
5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>
www.igj.nl
Twitter: @IGJnl

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2e <5.1.2e@formdesk.com>

Verzonden: dinsdag 18 mei 2021 16:34

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Onderwerp: Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 7B. Kwaliteitsdefect voor geneesmiddel met handelsvergunning, geen tekort verwacht

Meldingskenmerk: 5.1.2e
Datum en tijd van indienen: 18-05-2021 16:33

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.
Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploadte bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:
Naam geneesmiddel (productnaam): Divers (sartanen)
RVG- of EU-nummer(s): Zie overzicht producten met RVG - nummers
Sterkte: Divers (zie overzicht producten)
Farmaceutische vorm: tabletten

buiten verzoek

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e
5.1.2e

Het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e
E-mail: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality

protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

This message is intended solely for the designated recipient(s). It may contain confidential or proprietary information and may be subject to attorney-client privilege or other confidentiality protections. If you are not a designated recipient you may not review, copy or distribute this message. If you receive this in error, please notify the sender by reply e-mail and delete this message. Thank you.

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: SPOED P&M GMP/GDP: 2105 3119 Melding met meldingskenmerk:
Datum: dinsdag 18 mei 2021 16:44:59
Bijlagen: [REDACTED]
[Overview Azide Sartans_market_NL.pdf](#)
[Meldformulier](#)
[Melding met meldingskenmerk](#)
Prioriteit: Hoog

SPOED: betreft melding GMP/GDP geneesmiddelen

Na registratie op afdeling meldpunt - team Farmaceutische bedrijven svp

met vriendelijke groet,

```
5.1.2e @igj.nl>
```

18-05-2021 16:44 5.1.2e SPOED. Doorgestuurd om in te boeken en te registreren in WPM

18-05-2021 16:34 Mailimport,: Sender: 5.1.2e 5.1.2e @formdesk.com
Date sent: May 18, 2021 4:33 PM
To: 5.1.2e @igj.nl
Subject: Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddelen tekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 7B. Kwaliteitsdefect voor geneesmiddel met handelsvergunning, geen tekort verwacht

Meldingskenmerk: 5.1.2e
Datum en tijd van indienen: 18-05-2021 16:33

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.
Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploade bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): Divers (sartanen)

RVG- of EU-nummer(s): Zie overzicht producten met RVG - nummers

Sterkte: Divers (zie overzicht producten)

Farmaceutische vorm: tabletten

buiten verzoek

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

Met vriendelijke groet,

Het Meldpunt geneesmiddelen tekorten en defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e
E-mail: 5.1.2e @igj.nl

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: [REDACTED] Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - [REDACTED]
Datum: donderdag 7 januari 2021 10:49:28
Bijlagen: [REDACTED] [eport Ames test irbesartan azide NL assessment.docx](#)

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij [REDACTED] Omschrijving: beoordeling zuiverheid standaard azide impurity voor AMES test
 Groet,

[REDACTED]
Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 22:23
Aan: [REDACTED]; [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: RE: [REDACTED] Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case [REDACTED]
 Beste [REDACTED]

Zie bijgevoegd onze beoordeling.

Mocht je meer van ons nodig hebben dan hoor ik het graag.

Groet,

[REDACTED]
Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 12:01
Aan: [REDACTED] [@igj.nl](#)>
Onderwerp: [REDACTED] Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case [REDACTED]
 Prima dan gaan we er naar kijken.
 Groet,

[REDACTED]
Van: [REDACTED] <[REDACTED]@igj.nl>
Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 11:18
Aan: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [@cbg-meb.nl](#)>
Onderwerp: RE: [REDACTED] Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case [REDACTED]
 Hoi,

[REDACTED]
 omdat de oorzaak hetzelfde is. Daar kan ik me in vinden. [REDACTED] en [REDACTED] kunnen dan onze
 beoordeling bekijken en eventueel iets toevoegen. Zo zien we het wel vaker bij [REDACTED]
 gecoördineerde meldingen: 1 land in de lead, en enkele andere betrokken landen wordt na de
 beoordeling ook om input gevraagd.
 Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
 IGJ
 [REDACTED]
Van: [REDACTED] [REDACTED] [@cbg-meb.nl](#)>
Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 08:45
Aan: [REDACTED] [REDACTED] [@igj.nl](#)>
Onderwerp: RE: [REDACTED] Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case [REDACTED]
 Hoi [REDACTED]

Ok. Dan nog denk ik niet dat er 3 autoriteiten hoeven te reageren, dus hopelijk is het verder

opgepakt door 5.1.2a

Dank voor het navragen, horen we het verder.

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>

Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 08:44

Aan: 5.1.2e 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case 5.1.2e

Hoi,

De impurity in Valsartan zou hetzelfde moeten zijn als die in Irbesartan. Ze zouden gebruik maken van een gezuiverde variant.

Ik heb het voor de zekerheid nog even nagevraagd bij 5.1.2a

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Verzonden: dinsdag 5 januari 2021 08:33

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>; 5.1.2e 5.1.2e

<5.1.2e@igi.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case 5.1.2e

Beste 5.1.2e en 5.1.2e

Nu ik de documentatie verder bekijk vraag ik me af of er actie van ons verwacht wordt. De documentatie gaat namelijk allemaal over valsartan en daar zijn we niet bij in de lead meen ik.

En wellicht hebben 5.1.2a en 5.1.2a dit al opgepakt en is 5.1.2a inmiddels al verder gegaan?

Weten jullie toevallig meer?

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e

Verzonden: woensdag 23 december 2020 23:46

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Beste 5.1.2e

Dank voor je email. We kunnen hier helaas pas op zn vroegst 4 of 5 januari naar kijken vanwege verloven van interne betrokkenen. Tot nu toe verloopt alle communicatie voor deze casus via IGJ, dus zou je aan 5.1.2e kunnen laten weten dat wij hier op uiterlijk 5 januari naar gaan kijken?

Mocht dit echt te laat zijn dan horen we het vanzelf en kijken we even verder.

Fijne avond.

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>

Verzonden: woensdag 23 december 2020 16:14

Aan: 5.1.2e 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>

Onderwerp: FW: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hallo 5.1.2e

Wij hebben vanochtend de onderstaande mail ontvangen. Zou jij de mail verder willen oppakken.

Groet,

5.1.2e
5.1.2e

.....
Farmaceutische Producten/ Team Projecten en Meldingen
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
 Stadsplateau 1 | 3521 AZ Utrecht
 Postbus 2518, 6401 DA Heerlen

M 5.1.2e

5.1.2e @igj.nl

<https://www.igj.nl>

Twitter: @IGJnl

.....
Duidelijk. Onafhankelijk. Eerlijk.

Van: 5.1.2e <5.1.2e@ema.europa.eu>

Verzonden: woensdag 23 december 2020 11:17

Aan: 5.1.2e 5.1.2e; 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>;

5.1.2e 5.1.2e
CC: 5.1.2e @ema.europa.eu>

Onderwerp: FW: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Dear Colleagues

5.1.1c, 5.1.2a asked me if there are any concerns regarding the quality of the impurity standards. Could you please ask your toxicologist expert ?

Find below the email received by 5.1.1c and the attached documents.

We can confirm that the AMES test can be performed by our contract laboratory 5.1.1c in January 2021 for below mentioned impurity. 5.1.1c is a GLP certified laboratory for mutagenicity studies (please find certification attached). The testing slot can be confirmed as soon as the standard arrives. Our API manufacturer 5.1.1c has already dispatched the standard. Testing will take between 6 to 8 weeks. We will come back to you beginning of next year with defined timelines (start till results). As you forwarded us several requirements for the standard, we forward you today the documentation we have available. This is for your kind information and review. If you have any concerns regarding the quality, please let me know. Further, we would like to let you know that another AMES test was already conducted by one of our API manufacturer for Sartans, 5.1.1c Evaluation of this report considers the test as negative. Report was sent to the 5.1.2a on Friday, 18. December 2020 and is attached for your notice.

Please let me know if I have to forward any concerns or recommendation to 5.1.1c

Thank you

Kind regards

5.1.2e

buiten verzoek

buiten verzoek

.....
"Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website
<https://www.igj.nl/contact>"
 .

"Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website

<https://www.igj.nl/contact>"

.

"Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website

<https://www.igj.nl/contact>"

.

Van: 5.1.2e 5.1.2e
Aan: 5.1.2e 5.1.2e
Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case 5.1.2e
Datum: maandag 7 december 2020 15:30:06
Bijlagen: [image001.png](#)
[image002.png](#)
[image003.png](#)
[image004.png](#)
[image005.jpg](#)

Hoi 5.1.2e

Ik heb er ook geen bezwaar tegen wanneer bedrijven zelf voorstellen om de AMES-test uit te voeren.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e

Verzonden: maandag 7 december 2020 15:29

Aan: 5.1.2e 5.1.2e

CC: 5.1.2e

Onderwerp: FW: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case 5.1.2e

Hoi,

Het CBG heeft geen bezwaar tegen meerdere AMES-testen. Hebben jullie hier nog opmerkingen over? Anders koppel ik het terug aan 5.1.2a

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e <cbg-meb.nl>

Verzonden: maandag 7 december 2020 12:13

Aan: 5.1.2e 5.1.2e <igj.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e <cbg-meb.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API - case 5.1.2e

Hoi 5.1.2e

Na interne raadpleging is onze reactie als volgt:

We hebben nu twee studies. Eén negatief (GLP) en één zwak positief (non-GLP). Mogelijk zitten we net op een grens van waar een stof als positief aangemerkt wordt en is dat de reden voor de verschillende resultaten. Een extra test zou kunnen helpen bij de finale beoordeling. Het zou wat te ver gaan om het partijen op te leggen, maar als 5.1.1c het zelf aanbiedt kunnen we wel op dat aanbod ingaan.

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e <igj.nl>

Verzonden: vrijdag 4 december 2020 09:23

Aan: 5.1.2e 5.1.2e <cbg-meb.nl>

CC: 5.1.2e 5.1.2e <cbg-meb.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hoi

5.1.1c blijkt te vallen onder de 5.1.1c Voor NL is dat 5.1.1c en 5.1.1c maar ik heb geen overzicht welke MAH buiten NL betrokken zijn in NL producten. Ik denk dat we eerst moeten bepalen welke volgorde we aanhouden: resultaten AMES test afwachten of alvast MAH's benaderen (voor zover ze nog niet door 5.1.2a benaderd zijn). Zelf heb ik de voorkeur voor het eerste: AMES test afwachten. 5.1.2a onderzoekt of er mogelijkheden zijn om de test te versnellen. 5.1.1c bood ook al aan om de AMES test uit te voeren. Hoe sta jij hier tegenover? Biedt het voordelen als 2 partijen de AMES test gaan uitvoeren?

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 15:04

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hoi,

OK, in de mail van 5.1.2a ook betrokken was 5.1.1c Ik zal nog vragen om welke producten het gaat.

5.1.2a

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 14:31

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Beste 5.1.2e

Goed om te weten dat jullie de email van 5.1.2a gaan beantwoorden.

5.1.1c is niet in ons systeem bekend (ook niet iets wat in de buurt komt).

Het kan natuurlijk ook dat wij niet geïnformeerd zijn omdat geen product van 5.1.1c hier geregistreerd is.

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 13:18

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Onderwerp: RE: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hoi,

Ja, deze vragen gaan we beantwoorden. Mij lijkt ook dat we niet moeten toestaan dat de 33 ppm grens overschreden wordt. Ik bespreek dat nog intern.

We hebben nog een mail van 5.1.2a gehad. Batches van 5.1.1c gaan ook over de 33 ppm heen. Autoriteiten zouden hierover geïnformeerd zijn. Wij hebben niets ontvangen van 5.1.1c zelf, maar wellicht zouden wij een bericht van de MAH ontvangen hebben. Kun jij aangeven om welke MAH het gaat?

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@cbg-meb.nl>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 11:53

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>; 5.1.2e

5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Onderwerp: FW: 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hoi 5.1.2e

Ik zie dat de vraag van [REDACTED] 5.1.2a ook naar jullie is gestuurd. Ik neem aan dat jullie deze vraag beantwoorden? Ik heb namelijk geen zicht op wat andere lidstaten hierover hebben gezegd en hoe IGJ dit momenteel managet voor batches waar resultaten voor worden ontvangen.

Als we toch iets kunnen doen dan hoor ik het graag.

Groet,

[REDACTED] 5.1.2e

Van: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @cbg-meb.nl>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 11:46

Aan: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @cbg-meb.nl>

CC: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @cbg-meb.nl>

Onderwerp: FW: [REDACTED] 5.1.2e /Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Hoi [REDACTED] 5.1.2e

Zie hieronder. Hoe staat IGJ hierin? Ik neem aan dat we gezien het niet kritisch zijn van het geneesmiddel geen overschrijding van de TTC limiet accepteren? Weet jij wat andere lidstaten hierover hebben gezegd? Op basis van deze input kan ik beter inschatten of CMDh bespreking inderdaad appropriate / van toegevoegde waarde is.

Groeten,

[REDACTED] 5.1.2e

Van: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @ema.europa.eu>

Verzonden: donderdag 3 december 2020 11:01

Aan: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @cbg-meb.nl>; [REDACTED] 5.1.2e

[REDACTED] 5.1.2e @igj.nl>

CC: [REDACTED] 5.1.2e <[REDACTED] 5.1.2e @ema.europa.eu>; [REDACTED] 5.1.2e

<[REDACTED] 5.1.2e @ema.europa.eu>

Onderwerp: [REDACTED] 5.1.2e Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Dear [REDACTED] 5.1.2e

While we are waiting for the repetition of the Ames test for the impurity found in Irbesartan lots (Q2 2021), some of the Member States expressed the will to have an harmonized approach for batches of Sartan that have limits above the TTC calculated limits.

I was wondering if this topic should be brought to the attention of [REDACTED] 5.1.2a next week. Can you please let me know your thoughts?

Thank you

Kind regards

[REDACTED] 5.1.2e

[REDACTED] 5.1.2e

[REDACTED] 5.1.2e

Telephone [REDACTED] 5.1.2e

[REDACTED] 5.1.2e @ema.europa.eu | www.ema.europa.eu

We're moving again in 2020! ☐ For details, see [How to find us](#).

Follow us:



[EMA_logo](#)



This message and any attachment contain information which may be confidential or otherwise protected from disclosure. It is intended for the addressee(s) only and should not be relied upon as legal advice

unless it is otherwise stated. If you are not the intended recipient(s) (or authorised by an addressee who received this message), access to this e-mail, or any disclosure or copying of its contents, or any action taken (or not taken) in reliance on it is unauthorised and may be unlawful. If you have received this e-mail in error, please inform the sender immediately.

Classified as confidential by the European Medicines Agency

This e-mail has been scanned for all known viruses by European Medicines Agency.

"Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website

<https://www.igj.nl/contact>"

.

"Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website

<https://www.igj.nl/contact>"

.

buiten verzoek

buiten verzoek

Datum	: 14-07-2021
buiten verzoek	
Betreft	: Recall sartanen

Geachte heer/mevrouw,

Op 12 juli 2021 is in overleg met IGJ besloten om charges van enkele producten die de werkzame stof Irbesartan, Valsartan of Losartan bevatten terug te roepen op patiëntniveau. De aanleiding hiervoor is dat in sommige charges het gehalte van een onzuiverheid boven de gestelde limiet uitkomt. Uit voorzorg worden ook van parallel-geregistreerde producten die Valsartan, Irbesartan of Losartan bevatten alle charges teruggeroepen. Het is gebleken dat hier ook enkele parallel-registraties van buiten verzoek onder vallen, dit is echter niet vermeld in de eerdere recall-brief van 12 juli. U wordt verzocht deze producten te retourneren aan uw groothandel. Instructies worden hieronder verstrekt.

Naam product	: Entresto (valsartan/sacubitril), Exforge (valsartan/amlodipine), Exforge HCT (valsartan/amlodipine/HCT)
Registratienummer	: Zie bijlage
Parallelproduct reg.nr.	: Zie bijlage
Artikelnummer	: Zie bijlage
ZI-nummer	: Zie bijlage
Charge(s)	: Alle charges
Recallniveau	: Patiëntniveau
Aanleiding voor de recall	: 5.1.2a heeft onderzoek gedaan naar de onzuiverheid azide-tetrazole in de actieve grondstof van angiotensine-receptor blokkers ("sartanen") en de conclusie is dat er een limiet moet worden aangehouden voor deze onzuiverheid. De registratiehouders hebben hun charges getest en daaruit is naar voren gekomen dat in een aantal charges de gemeten waarden boven de door 5.1.2a gestelde limiet uitkomen.
Tekort verwacht	: nee
Alternatieve producten	: Zie ook vragen en antwoorden verontreiniging AZBT op www.igj.nl

Wij verzoeken u de volgende maatregelen te nemen:

1. Uw voorraad te controleren en de betrokken producten te blokkeren in het systeem;
2. Betreffende producten (zie bijlage voor een overzicht) terug te halen bij uw patiënt;
3. De teruggekomen verpakkingen, inclusief aangebroken verpakkingen, zo mogelijk binnen 14 dagen, maar uiterlijk binnen 28 dagen ZONDER patiëntgegevens te retourneren aan uw groothandel via de u bekende retourregeling.
4. Indien de verpakkingen rechtstreeks zijn betrokken bij buiten verzoek verzoeken wij u contact op te nemen via onderstaand emailadres voor de retourprocedure.

Wij bieden onze oprechte excuses aan voor het ontstane ongemak en danken u voor uw medewerking.

Voor vragen betreffende deze terughaalactie kunt u contact opnemen met:





5.1.1c

Van: 5.1.2e
Aan: 5.1.2e
Onderwerp: RE: Valsartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
Datum: donderdag 21 januari 2021 13:14:31

Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor uw verzoek.

Op dit moment houden we aan dat batches die boven de limiet zitten, maar al QP gecertificeerd zijn voordat de testresultaten bekend zijn geworden, nog op de markt mogen worden gezet. Testen op onzuiverheden is namelijk nog steeds op vrijwillige basis. Zodra de mutageniteit bekend is, zal dit beleid met 5.1.2a weer heroverwogen worden. Het risico van op de markt plaatsen is wel dat deze batches mogelijk weer teruggeroepen moeten worden mocht daartoe besloten worden.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS

Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
 Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M 5.1.2e
 5.1.2e @igj.nl
www.igj.nl
 Twitter: @IGJnl

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2e

Verzonden: donderdag 21 januari 2021 08:44

Aan: 5.1.2e @igj.nl

Onderwerp: Melding met meldingskenmerk: buiten verzoek

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 8B. Combinatie voor geneesmiddel met handelsvergunning: mogelijk tekort + kwaliteitsdefect
 Deze melding werd ingediend in het Engelstalige meldformulier.

buiten verzoek

Datum en tijd van indienen: 21/01/2021 08:43

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.

Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploadede bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): Valsartan

buiten verzoek

Sterkte: 40 and 320 mg

Farmaceutische vorm: tablets

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma:

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

Met vriendelijke groet,

Het meldpunt geneesmiddeltekorten en –defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e

E-mail: 5.1.2e [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl)



Meldformulier geneesmiddelentekorten en -defecten

Dit is het meldformulier van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. U kunt dit formulier tussentijds bewaren en later verder invullen (meldingen worden maximaal 3 maanden bewaard). In totaal kunt u maximaal 25 MB aan bestanden uploaden bij uw melding.

Gebruik de knoppen in het formulier om 'verder' of 'terug' te klikken, niet de knoppen van uw internetbrowser (daarmee kunnen ingevulde gegevens verloren gaan).

Welke melding wilt u doen?

- ☐ **Melden dat een geneesmiddel voor het eerst of opnieuw in de handel wordt gebracht**
- ☒ **Melden dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)**
- U meldt hiermee tevens de bijbehorende **verwachte of onverwachte tekorten**.
 - Dit is een **verplichte melding** voor geneesmiddelen met een handelsvergunning, volgens artikel 49.7 van de Geneesmiddelenwet. Als u als handelsvergunninghouder de handel van een geneesmiddel tijdelijk stopzet en er is onvoldoende voorraad van uw eigen geneesmiddel op de markt, bij groothandels en apotheken om de tijdelijke onderbreking op te vangen, is er sprake van een situatie die gemeld moet worden bij het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten.
 - Deze verplichting geldt **niet voor parallelhandelsvergunningen**.
 - U hoeft niets te melden, als u als handelsvergunninghouder de handel van een geneesmiddel tijdelijk stop zet maar er is nog voldoende voorraad van uw eigen product op de markt, bij groothandels en apotheken, zodat de onderbreking niet tot een tekort leidt.
 - U doet deze melding alleen **op het niveau van farmaceutische vorm en sterkte**, zowel voor producten met een nationale handelsvergunning (RVG nummer), als voor producten met centrale handelsvergunning (EU nummer). U hoeft dus geen melding te doen als het gaat om slechts één (of een deel) van de verpakkingsvormen/verpakkingsgroottes uit een groep met dezelfde farmaceutische vorm en sterkte.
- ☐ **Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht**
- ☐ **Melden van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel**

Over het geneesmiddel

buiten verzoek

Naam geneesmiddel (productnaam)	Irbesartan/hydrochloorthiazide
Sterkte	150 mg/12,5 mg ,300 mg/12,5 mg ,300 mg/25 mg
Farmaceutische vorm	tabletten

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Melding dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)**Per wanneer worden de genoemde geneesmiddel(en) tijdelijk of definitief niet meer in de handel gebracht?****Per datum:** 12-10-2020**Periode:** Het is onbekend hoe lang het geneesmiddel niet beschikbaar zal zijn.**Let op!**

Als het geneesmiddel weer in de handel wordt gebracht, dan dient u dit te melden via een nieuwe melding aan dit meldpunt. Bij voorkeur vermeldt u daarbij het meldingskenmerk van deze melding.

Oorzaak:

Wat is de hoofdoorzaak voor het stopzetten of onderbreken van de handel?

5. Productieproblemen: kwaliteitsdefect grondstof

Korte toelichting bij de gekozen hoofdoorzaak:

I.v.m. mogelijke aanwezigheid van een potentieel mutagene vervuiling in de API Irbesartan geproduceerd door by 5.1.1c

(maximaal 10.000 tekens)

5.1.1c

De casus is reeds bekend bij de inspectie onder nummer 5.1.1c buiten verzoek

Document met aanvullende relevante informatie uploaden:

(optioneel)

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met het meldpunt via 5.1.2e of 5.1.2e @igj.nl.

Mogelijke alternatieven**Hoe groot is of schat u het marktaandeel van het geneesmiddel in Nederland?**

5.1.1c

Is of zijn er in Nederland één of meerdere geneesmiddelen met een handelsvergunning met dezelfde werkzame stof, sterkte, farmaceutische vorm en goedgekeurde indicatie(s)?

Ja

U geeft aan dat er in Nederland alternatieve geneesmiddelen met een handelsvergunning zijn, maar deze zijn mogelijk niet in voldoende mate beschikbaar. Daarom is het van belang dat u de vragen over de mogelijke

alternatieven uit andere EU-landen ook invult.

Is er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van uw eigen firma of een gelieerde firma in andere EU-landen toegelaten?

Nee

buiten verzoek

Is het u bekend of er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van een andere handelsvergunninghouder in een ander EU-land is toegelaten?

Ja

Toelichting: Irbesartan/hydrochloorthiazide 150 mg/12,5 mg ,Irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/12,5 mg ,Irbesartan/hydrochloorthiazide 300 mg/25 mg tabletten geproduceerd door 5.1.1c wordt ook door andere MAH's in eu op de markt gebracht o.b.v. informatie in PIL.

Let op!

Omdat de hoofdoorzaak van uw melding betrekking heeft op een kwaliteitsdefect, wordt u nu automatisch doorgeleid naar de vragen voor het melden van een kwaliteitsdefect.

Een gedeelte van de gevraagde informatie over het bijbehorende kwaliteitsdefect kunt u ook later aanleveren (na verzenden), om vertraging in uw melding te voorkomen. Vul tenminste de verplichte (*) vragen in om uw melding compleet te maken.

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Betreft het geneesmiddel een paralleldistributie?

Nee

Is er sprake van een centrale handelsvergunning (EU-nummer)?

Nee

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Om welk soort kwaliteitsdefect gaat het? Afwijkende productsamenstelling (inclusief productverwisseling)

Geef aanvullende informatie over:

- a. de **batches** die betrokken zijn
- b. de **distributie** van deze batches
- c. de **vervaldatum** van deze batches

Mogelijke aanwezigheid van een potentieel mutagene vervuiling in de API Irbesartan geproduceerd door by 5.1.1c
De casus is bekend bij de inspectie onder nummer buiten verzoek

Alle voorraad van dit product in ons bezit is momenteel geblokkeerd. In bijlage is een document toegevoegd met batches ontvangen van dit product, vervaldatum en aantal verkocht/nog in voorraad.

U kunt dit ook doen door hieronder een bestand te uploaden.

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Is er een (mogelijk) gevaar voor Ja

de volksgezondheid?

Toelichting:

(maximaal 10.000 tekens)

Mogelijke aanwezigheid van een potentieel mutagene vervuiling in de API

Irbesartan geproduceerd door by

5.1.1c

De casus is bekend bij de inspectie onder nummer

buiten verzoek

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Heeft u al maatregelen getroffen en zo ja, welke? Product in voorraad is geblokkeerd.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Welke maatregelen bent u van plan om nog te nemen?

Verder acties worden bepaald obv informatie aangeleverd door fabrikant en obv risk assessment.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Overige informatie:

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Aanvullende documentatie:

Indien van toepassing, vragen wij u om aanvullende documenten mee te sturen met uw melding, zoals een CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, of deviatierapport.

Optioneel document 1

Optioneel document 2

Optioneel document 3

Optioneel document 4

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via **5.1.2e** of **5.1.2e** [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl).

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: FW: Azide impurity in sartanen; situatie [REDACTED]
Datum: maandag 21 juni 2021 09:17:42
Bijlagen: [image001.png](#)
[image003.jpg](#)
[image005.jpg](#)

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij [REDACTED] Omschrijving: geen risico op vorming azide impurity.
 Groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]@gmail.com

Verzonden: zondag 20 juni 2021 22:46

Aan: [REDACTED]

Onderwerp: RE: Azide impurity in sartanen; situatie [REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Dat is juist. Vanuit het huidige productieproces vormt irbesartan inderdaad geen risico op de vorming van deze impurity in Irbesof of Irbesof/HCT
 met vriendelijke groet/ with kind regards,

QS logo2



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

buiten verzoek

Telefoon [REDACTED] Mobiel: [REDACTED]

Van: [REDACTED] [REDACTED]@igj.nl>

Verzonden: vrijdag 18 juni 2021 08:55

Aan: [REDACTED]@gmail.com

Onderwerp: RE: Azide impurity in sartanen; situatie Leiden Pharma

Geachte [REDACTED]

Hartelijk dank voor uw snelle respons.

Kan ik hieruit opmaken dat [REDACTED] stopt met sartanen of dat er geïnventariseerd is dat vanuit het huidige productieproces geen risico is op de vorming van deze impurity?

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

IGJ

[REDACTED]

Van: [REDACTED]@gmail.com <[REDACTED]@gmail.com>

Verzonden: donderdag 17 juni 2021 16:27

Aan: [REDACTED]@igj.nl>

Onderwerp: RE: Azide impurity in sartanen; situatie [REDACTED]

Geachte [REDACTED]

Zie hieronder mijn antwoorden in bold.
 met vriendelijke groet/ with kind regards,

QS logo2



5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

buiten verzoek

Telefoon

5.1.2e

Mobiel:

5.1.2e

Van 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

Verzonden: donderdag 17 juni 2021 15:51

Aan: 5.1.2e@gmail.com

Onderwerp: Azide impurity in sartanen; situatie 5.1.1c

Geachte 5.1.2e

U bent op de hoogte van de azide impurity in sartanen. De communicatie vanuit 5.1.1c geeft aan dat API batches getest moeten worden als ze gebruikt zijn of worden voor eindproduct. In de brief staat geen einddatum genoemd vanwege de omvang van de casus.

Omdat wij toch meer grip willen hebben op de casus wil ik u het volgende vragen:

- Wanneer denkt u dat er batches in Nederland op de markt komen volgens het aangepaste productieproces? **Nooit**
- Hoeveel % (schatting) van de batches voor de Nederlandse markt is getest? **nvt**
- Hoeveel % (schatting) van de batches komt boven de TTC uit? **nvt**
- Welke uitdagingen zijn er op dit moment? Een algemene bedrijven zonder details voldoet. **geen**
- Hoe groot schat u de kans in op tekorten 1) nu er geen batches > TTC mogen worden vrijgegeven en 2) als er mogelijk een recall zal plaatsvinden voor batches > TTC? NB: de mogelijkheid voor recall is nu ter bespreking binnen IGJ/CBG. **nvt**

Graag ontvangen wij uiterlijk dinsdag 22 juni een reactie. Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

.....
Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS

Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
 Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

.....
M 5.1.2e

5.1.2e @igj.nl

www.igj.nl

Twitter: @IGJnl

.....
Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)
.....

Van: 5.1.2e
Aan: 5.1.2e
Cc: 5.1.2e
Onderwerp: 5.1.2e Mutagenic impurity, API Irbesartan 5.1.1c toxicity study 5.1.1c Groupe 2015
Datum: maandag 5 oktober 2020 12:42:43
Bijlagen: [image004.png](#)
[image005.png](#)
[FW URGENT 5.1.2a Irbesartan Impurity Request for Information \(ex FML\) 30-09-2020.msg](#)

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hooft bij 5.1.2e Omschrijving: niet mutageen volgens studie uit 2015
 Groet,

5.1.2e
 Van: 5.1.2e

Verzonden: maandag 5 oktober 2020 11:55

buiten verzoek

Onderwerp: 5.1.2e /Mutagenic impurity, API Irbesartan 5.1.1c toxicity study
 5.1.1c -Groupe 2015

Dear Colleagues,

please find enclosed a statement, that our local competent authority received from the 5.1.1c on the toxicity
 of the impurity detected in irbesartan. The statement was also forwarded to the 5.1.2a
 According to the statement, the impurity (5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole) was investigated in a study in 2015 and was
 classified as non-mutagenic by the performing laboratory 5.1.1c

5.1.2e



5.1.2e



Kind regards,

buiten verzoek

Phone: 5.1.2e
Fax: 5.1.2e
Email: 5.1.2e
Internet: buiten verzoek



Notification form for medicine shortages and defects

This is the notification form of the Medicine shortages and defects notification centre. You can save this form and continue filling it in later (forms will be saved up to 3 months). You can upload a total of no more than 25 MB of files along with your notification.

Use the buttons in the form to click 'forward' or 'back' rather than your Internet browser buttons (using these could cause details to be lost).

Which notification do you want to make?

- ☐ A notification that a medicinal product is placed on the market for the first time, or again following an interruption
- ☐ A notification that the marketing of a medicinal product is being discontinued or interrupted (including a possible shortage)
- ☐ A notification of a possible shortage because a medicinal product is being placed on the market in smaller quantities or to an insufficient degree
- ☒ A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Clarification:

- You can submit this notification for medicinal products with a marketing authorisation, parallel import marketing authorisations and medicinal products without a marketing authorisation.
- In accordance with section 8 of the EU Good Manufacturing Practice (GMP), you must report a quality defect if it relates to **batches of the medicinal product which are on the market** and which can result in a **recall or an abnormal supply restriction**. If you are the manufacturer, you must also report batches which have been marketed elsewhere in the world.
- Quality defects related to medicinal products with a marketing authorisation granted via the centralised procedure must be **reported to the EMA** and not to the Medicine shortages and defects notification centre. Please note: You can identify the authorisation by it having an EU number rather than an RVG number.
- In the event of parallel distribution of medicinal products for which a marketing authorisation has been granted via the centralised procedure, quality defects must be reported to **both the EMA and the Medicine shortages and defects notification centre**.

Information about the medicinal product

The medicinal product is	A medicinal product with a marketing authorisation
buiten verzoek	
Name of medicinal product (product name)	Valsartan
Strength	40 and 320 mg
Pharmaceutical form	tablets
buiten verzoek	

Company contact person and contact details

buiten verzoek	
	5.1.2e
	5.1.2e

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Does it concern parallel distribution of a medicinal product? No

Does it concern a medicinal product with a marketing authorisation granted via the centralised procedure (EU number)? No

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

What kind of quality defect is it? Impurity detected in Valsartan API

Please provide additional information about:

- a. the **batches** involved
- b. the **distribution** of these batches
- c. the **expiry date** of these batches

You can also do this by uploading a file below.

On 26OCT2020 an initial notification was send with reference number

5.1.2e

It was indicated in the initial notification that as of October 21, 2020 only batches using API with Azidobifenyltetrazol testing results below 5.1.1c will be released to the market from the packaging sites. This was justified in the the Toxicological Assessment and Medical Risk Assessment, attached to this notification form.

For the following batches, it retrospectively turned out that the measured amount of Azidobifenyltetrazol is above the initial indicated limit of 4.6 ppm:

5.1.1c	exp. jan2022 --	5.1.1c
5.1.1c	exp. jan2022 --	5.1.1c
5.1.1c	exp. may2022 --	5.1.1c

Based on the RA and the fact we will be out of stock immediately if products are blocked we would like to continue distribution of these batches to the market.

Upload document with supplementary information:

5.1.2e MRA_Valsartan_impurity_QNTO_0611_2020_V_3_12-3-20.pdf

(optional)

Is there a (potential) risk to public health?

No

Clarification:

Based on the RA and the fact we will be out of stock immediately if products are blocked we would like to continue distribution of these batches to the market.

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Have you already taken actions and, if so, which?

N/A

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Which actions have you planned or do you propose to take? N/A

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Could the quality defect lead to a shortage? Yes

Clarification:

When these batches will be blocked, we have an immediate stockout situation for Valsartan 40 mg and 320 mg.

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Other information:

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Supplementary documents:

If applicable, we kindly request that you also submit supplementary documents with your notification, such as a CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, or deviation report.

Optional document 1

5.1.2e valsartan_azido-
impuity_tox_asessment_Oct2020_10_ug_update_v-
2.pdf

Optional document 2

Optional document 3

Optional document 4

Please note!

In order to prevent any delay in the notification, you can send documents at a later stage, after the processing of your notification has started. You can send the documents directly to your contact person at the Medicines Evaluation Board and/or the Health Care Inspectorate (IGJ). Please wait for you contact person to reach out to you before sending documents.

If you have any questions, please contact the Health Care Inspectorate via

5.1.2e @igj.nl.

5.1.2e

Notification of a (possible) shortage

As from which date will a shortage (possibly) occur?

If necessary make an estimate, by choosing the last day of the week or month if your schedule is based on weeks or months).

Per date: 03/02/2021

Do you know when the medicinal product will be available again? No

Possible alternatives

How large is, or do you estimate to be, the market share of the medicinal product in the Netherlands?

5.1.1c

Are there one or more authorised medicinal products available in the Netherlands with the same active substance, strength, pharmaceutical form and approved indication(s)? Yes

You have indicated that alternatives have been authorised in the Netherlands, but these may not be sufficiently available. Therefore it is important that you also answer the questions about the possible alternatives from other EU Member States.

Does your own company, or an affiliated company, have an identical or similar product which is authorised in other EU Member States? Yes

Clarification: Yes, part of same regulatory procedure, however also in shortage due to underlying API issue.

Do you know whether an identical or similar product from a different marketing authorisation holder is authorised in another EU Member State? No

Clarification:

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: FW: 5.1.2e Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API
Datum: maandag 4 januari 2021 12:38:56
Bijlagen: [REDACTED]

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij [REDACTED] Omschrijving: kwaliteit impurity
 standaard [REDACTED]
 Groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]

Verzonden: woensdag 23 december 2020 11:17

Aan: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

CC: [REDACTED]

Onderwerp: FW: 5.1.2e Detection of Mutagenic impurity in Irbesartan API

Dear Colleagues

[REDACTED] asked me if there are any concerns regarding the quality of the impurity standards. Could you please ask your toxicologist expert ?

Find below the email received by [REDACTED] and the attached documents.

We can confirm that the AMES test can be performed by our contract [REDACTED]

[REDACTED] in January 2021 for below mentioned impurity.

[REDACTED]
 The testing slot can be confirmed as soon as the standard arrives. Our API [REDACTED] has already dispatched the standard. Testing will take between 6 to 8 weeks. We will come back to you beginning of next year with defined timelines (start till results).

As you forwarded us several requirements for the standard, we forward you today the documentation we have available. This is for your kind information and review. If you have any concerns regarding the quality, please let me know.

Further, we would like to let you know that another AMES test was already conducted by one of our API manufacturer for [REDACTED] Evaluation of this report considers the test as negative. Report was sent to the [REDACTED] on Friday, 18. December 2020 and is attached for your notice.

Please let me know if I have to forward any concerns or recommendation to [REDACTED]

Thank you

Kind regards

[REDACTED]

buiten verzoek



Meldformulier geneesmiddelentekorten en -defecten

Dit is het meldformulier van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. U kunt dit formulier tussentijds bewaren en later verder invullen (meldingen worden maximaal 3 maanden bewaard). In totaal kunt u maximaal 25 MB aan bestanden uploaden bij uw melding.

Gebruik de knoppen in het formulier om 'verder' of 'terug' te klikken, niet de knoppen van uw internetbrowser (daarmee kunnen ingevulde gegevens verloren gaan).

Welke melding wilt u doen?

- ☐ Melden dat een geneesmiddel voor het eerst of opnieuw in de handel wordt gebracht
- ☐ Melden dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)
- ☐ Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht
- ☒ Melden van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Toelichting:

- U kunt deze melding doen voor geneesmiddelen met een handelsvergunning, parallelhandelsvergunningen en niet-geregistreerde geneesmiddelen.
- Een kwaliteitsdefect moet u melden conform hoofdstuk 8 van de EU GMP als het betrekking heeft op **batches van het geneesmiddel die op de markt zijn** en die kunnen resulteren in een **recall of een abnormale beperking in de levering**. Als u zelf de fabrikant bent, moet u ook melden als de batches elders in de wereld op de markt zijn gebracht.
- Kwaliteitsdefecten bij geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten bij de **EMA worden gemeld** en niet bij het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. Let op: de vergunning kunt u herkennen aan een EU-nummer i.p.v. een RVG nummer.
- Bij paralleldistributie van geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten kwaliteitsdefecten **zowel bij de EMA als bij het Meldpunt** geneesmiddelentekorten en -defecten worden gemeld.

Over het geneesmiddel

Het geneesmiddel is Een geneesmiddel met een handelsvergunning

buiten verzoek

Naam geneesmiddel (productnaam) Kaliumlosartan 50 mg;
KALIUMLOSARTAN/HYDROCHLOORTHIAZIDE SANDOZ

Sterkte 50mg; 100/25mg

Farmaceutische vorm filmomhulde tabletten

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Betreft het geneesmiddel een paralleldistributie?

Nee

Is er sprake van een centrale handelsvergunning (EU-nummer)?

Nee

Melding van een kwaliteitsdefect

Om welk soort kwaliteitsdefect gaat het? Afwijkende productsamenstelling (inclusief productverwisseling)

Geef aanvullende informatie over:

- a. de **batches** die betrokken zijn
 b. de **distributie** van deze batches
 c. de **vervaldatum** van deze batches

U kunt dit ook doen door een bestand te uploaden.

New Azido-impurities where detected in Losartan API from 5.1.1c
 5.1.1c See attachment for details: letter submitted to EMA; AMES test is currently being performed to determine mutagenicity of this impurity.

Batches in the Netherlands market with levels above TTC (Threshold of Toxicological Concern) to 5.1.1c (and below lifetime patient exposure of 5.1.1c)

Batch; Level of impurities; product; packs on market

5.1.1c 5.1.1c KALIUMLO/HCT SDZ 100/12,5MG; 4937 packs on market (exp. 10/2022)

5.1.1c 5.1.1c KALIUMLOSARTAN SDZ 50MG 100st Bottle; 13381 packs on market (exp. 09/2023)

5.1.1c API 1: 25,7 API 2: 5.1.1c KALIUMLOSARTAN SDZ 50MG 100st Bottle; 0 packs on market (exp. 10/2023)

5.1.1c 5.1.1c KALIUMLOSARTAN SDZ 50MG 30st blister; 0 packs on market (exp. 10/2023)

5.1.1c 5.1.1c KALIUMLOSARTAN SDZ 50MG 30st blister; 0 packs on market (exp. 10/2023)

5.1.1c 5.1.1c KALIUMLOSARTAN SDZ 50MG 30st blister; 0 packs on market (exp. 10/2023)

In case of negative AMES test, limit less than 5.1.1c is applicable for lifetime patient exposure in line with ICH Q3A.

Document met (aanvullende) informatie uploaden:

5.1.2e Losartan_azidoimp_HA_notification_signed.pdf

(optioneel)

Is er een (mogelijk) gevaar voor de volksgezondheid? Ja

Toelichting:

AMES test is still pending but impurity levels are above TTC 5.1.1c for mutagenic impurities.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met (aanvullende) informatie uploaden:

(optioneel)

Heeft u al maatregelen getroffen en zo ja, welke? buiten verzoek manufacturing sites stopped releasing product until validated method is available and batches are found to be below 5.1.1c for the new Azido-

(maximaal 10.000 tekens)

impurity.

As a precaution, batches with known levels above 5.1.1c (information from API manufacture), were blocked for distribution in the Netherlands.

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Welke maatregelen bent u van plan om nog te nemen?

(maximaal 10.000 tekens)

Based on the currently available information following decisions have been taken by 5.1.1c

- Release of new FDF batches to be done only for batches manufactured with 5.1.1c containing impurity below 5.1.1c
- Stop distribution of all the FDF batches manufactured with the 6 5.1.1c batches with results above 5.1.1c
- Notify local HAs in the countries where FDF batches manufactured with the 6 5.1.1c patches are on the market.
- As of August 8, 2021, all 5.1.1c batches to be used in the manufacturing should comply with the limit of 5.1.1c
- No distribution stop of batches previously released and not yet tested.
- 5.1.1c proposes no market action to be taken at this time since the AMES test result is not available.

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Kan het kwaliteitsdefect leiden tot een tekort?

Ja

Toelichting:

(maximaal 10.000 tekens)

Since Sartanes are already being recalled for containing levels of Azide above the TTC limit, and since it is not known when new batches will be released, there is a possibility for shortage. 5.1.1c is now out of stock for Kalium Losartan 50mg, 30 pc blister and 100 pc bottle.

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Overige informatie:

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Aanvullende documentatie:

Indien van toepassing, vragen wij u om aanvullende documenten mee te sturen met uw melding, zoals een CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, of deviatierapport.

Optioneel document 1

Optioneel document 2

Optioneel document 3

Optioneel document 4

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via

5.1.2e

5.1.2e @igj.nl.

Melding van een (mogelijk) tekort**Vanaf welke datum kan er (mogelijk) een tekort optreden?**

Maak eventueel een schatting. Kies voor de laatste dag van de week of maand indien uw planning is gebaseerd op weken of maanden.

Per datum:

10-08-2021

Is bij u bekend wanneer het geneesmiddel weer beschikbaar zal zijn? Nee

Mogelijke alternatieven

Hoe groot is of schat u het marktaandeel van het geneesmiddel in Nederland?

5.1.1c

Is of zijn er in Nederland één of meerdere geneesmiddelen met een handelsvergunning met dezelfde werkzame stof, sterkte, farmaceutische vorm en goedgekeurde indicatie(s)?

Ja

U geeft aan dat er in Nederland alternatieve geneesmiddelen met een handelsvergunning zijn, maar deze zijn mogelijk niet in voldoende mate beschikbaar. Daarom is het van belang dat u de vragen over de mogelijke alternatieven uit andere EU-landen ook invult.

Is er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van uw eigen firma in andere EU-landen toegelaten?

Ja

Toelichting:

All other countries with this registration are impacted with the same issue

Is het u bekend of er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van een andere handelsvergunninghouder in een ander EU-land is toegelaten?

Nee

Toelichting:

buiten verzoek

buiten verzoek

Rapportage recall Sartanen

Datum start recall: 14-7-2021

Referentie: 5.1.2e

Recall niveau: Patiëntniveau

Aanleiding voor de recall:

5.1.2a heeft onderzoek gedaan naar de onzuiverheid azide-tetrazole in de actieve grondstof van angiotensine-receptor blokkers ("sartanen") en de conclusie is dat er een limiet moet worden aangehouden voor deze onzuiverheid. De registratiehouders hebben hun charges getest en daaruit is naar voren gekomen dat in een aantal charges de gemeten waarden boven de door het 5.1.2a gestelde limiet uitkomen.

Producten:

Het betreft alle batches van de onderstaande producten met de werkzame stof Valsartan,

5.1.1c

buiten verzoek

buiten verzoek

Methode:

Oranje hand mailing, de mailing is verzonden aan de volgende doelgroepen:

Doelgroep	Aantal
Stadsapotheken	1841
Poliklinische apotheken	96
Apotheekhoudende huisartsenpraktijken	331
Ziekenhuisapotheken	108
Dienstapotheken	45
Distributieapotheken	43
Verplichte adressen bij Oranje Hand mailingen & controle adressen	14
Eigen adres buiten verzoek	1
Totale doublurevrije aantal van de mailing	2479

De mailing is verzonden op 15-7-2021. De laatste retouren zijn ontvangen op 24-9-2021.

Aantallen verantwoording:

Totaal aantal verkochte eenheden nog niet geëxpireerd:	5585
Aantal eenheden in opslag bij buiten verzoek geblokkeerd):	195
Aantal eenheden geretourneerd*:	429
Totaal aantal eenheden ter vernietiging:	624

* Waarvan 50 vanuit apotheken en 379 via groothandels.

5.1.2e

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

Valsartan

Ontdekking:

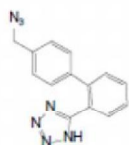
N.a.v. de ontdekking van de impurity in Irbesartan heeft 5.1.2a CEP-houders gevraagd om ook andere risicoproducten (Losartan, Valsartan) te testen.

Fabrikant:

5.1.1c

Verontreiniging:

5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole



Limiet: TTC NMT 4.6 ppm

Ontstaan

Overblijfsels van startmateriaal van Bromo-CMB + natriumazide = azide impurity

Testen

5.1.1c resultaten > 4.6 ppm

5.1.1c Valsartan MRP/DCP from 5.1.1c

Based on the risk assessment there is a potential risk for the impurity formation so 10 batches have been tested with a validated method. The analysis found that results are in the range of 1.30 ppm to 21.60 ppm while TTC level for Valsartan is NMT 4.7 ppm based on 320 Mg daily dose.

2 reprocessed batches had a significant low level of impurity (1.3 and 2.7 ppm).

Following above results, they started the investigation to identify the root cause. According to lab investigation by applying minor modification in the manufacturing process and IPC they are able to control the impurity below the limits. Reprocessing is also explored.

Further updates on the CAPAs implemented before 15 January 2021.

5.1.1c Valsartan 5.1.1c manufactured by 5.1.1c and 5.1.1c

Based on the purge calculations for valsartan manufactured by 5.1.1c it is unlikely that the level of impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole exceeds the

concentration limit of 4.7 ppm in valsartan. Nevertheless, a control strategy for the impurity, if not existing yet, should be implemented. Update: resultaten > 4.6 ppm gevonden, maar alles < 31,25 ppm (LTL)

For Valsartan manufactured 5.1.1c there is a risk of formation of the impurity for the manufacturing process, but in alignment with ICH M7, a concept is in place to control the impurity below the concentration limit. Since absence of the impurity at below 30% of the concentration limit of 4.7 ppm has been confirmed, ICH M7 control option 1 with periodic testing is applied by Divi's.

Corrective action: only batches using API with testing results below 4.6 ppm will be released to the market. 5.1.2a informed that no measures are planned for batches that have already been marketed.

Gebruikers:

- Aantal:
- Duur gebruik: .
- Indicatie: bloeddrukverlager

Openstaande vragen:

5.1.2e

Van: 5.1.2e
Verzonden: donderdag 17 december 2020 13:23
Aan: 5.1.2e
CC: 5.1.2e
Onderwerp: FW: Valsartan azide impurity; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
Bijlagen: valsartan azido-impurity tox assessment Oct2020 10 ug_update v.2.pdf;
 MRA_Valsartan_impurity_QNTO_0611_2020_V 3 12.3.20.pdf; EMA notification_Valsartan
 5.1.1c common_final_sign.pdf

Beste collega,

Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij 5.1.2e Omschrijving: toelichting bepaling limiet.

Groet,

5.1.2e

Van: 5.1.2e
Verzonden: maandag 14 december 2020 18:25
Aan: 5.1.2e
CC: 5.1.2e 5.1.2e
Onderwerp: RE: Valsartan azide impurity; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Dear 5.1.2e

Sincere apologies for the late reply to your question.

The underlying justification for the decision to release batches to the market containing 5.1.1c in the API as indicated in the EMA notification letter are explained in the Toxicological Assessment and Medical Risk Assessment. Please find the documents attached to this mail.

I hope i have informed you sufficiently.
 I am at your disposal for any further questions.

Met vriendelijke groeten, Kind regards,

5.1.2e

5.1.2e

M 5.1.2e
 E: 5.1.2e

buiten verzoek

From: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>
Sent: dinsdag 27 oktober 2020 15:27
To: 5.1.2e 5.1.2e
Subject: RE: Valsartan azide impurity; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor uw melding. We verwachten dat deze casus op Europees niveau gecoördineerd gaat worden. We zullen daarom de melding niet inhoudelijk beoordelen, vooruitlopend op de EMA.

We hebben al wel één vraag, omdat die de Nederlandse markt raakt: waarop is het besluit gemaakt om batches met 5.1.1c in de API vrij te geven voor de markt?

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS

Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M 5.1.2e

5.1.2e @igj.nl

www.igj.nl

Twitter: @IGJnl

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2e 5.1.2e @formdesk.com>

Verzonden: maandag 26 oktober 2020 09:50

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igj.nl>

Onderwerp: Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 7B. Kwaliteitsdefect voor geneesmiddel met handelsvergunning, geen tekort verwacht

Deze melding werd ingediend in het Engelstalige meldformulier.

Meldingskenmerk: 5.1.2e

Datum en tijd van indienen: 26/10/2020 09:50

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.
Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploadede bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): VALSARTAN, AMLODIPINE/VALSARTAN, VALSARTAN HCT

buiten verzoek

Sterkte: various (80, 160, 320, 40 mg)

Farmaceutische vorm: tablets

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

Met vriendelijke groet,

Het meldpunt geneesmiddelentekorten en –defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e

E-mail: 5.1.2e [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl)

“Als u ons gevoelige informatie wilt sturen, gebruik dan een veilige mail oplossing of ons beveiligd portaal (Rijkscloud). Zie voor meer informatie onze website <https://www.igj.nl/contact>”



Een nieuwe verontreiniging in losartan

Informeren en besluitvorming ten aanzien van termijnen

BT verontreinigingen in geneesmiddelen

Besluitvorming over terugroepactie losartan
6 oktober 2021

Inleiding

> Historie

- Nitrosamine verontreiniging en azide verontreiniging in sartanen
- Terugroepactie 1 op verschillende sartanen in 2019; ingezet als apotheekniveau – door KNMP doorgezet naar patiëntniveau
- Opdracht tot verder onderzoek naar mogelijke nitrosamine en mutagene verontreinigingen in geneesmiddelen door 5.1.2a
- Terugroepactie 2 op verschillende sartanen in 2021; patiëntniveau
 - Tussentijds terugroepacties op ranitidine, metformine, varenicline

Nieuwe verontreiniging in losartan

- › Naam verontreiniging; 4-Chloro azido methyl tetrazole (ook internationaal bekend als losartan impurity 2)
- › Positive AMES test (mutageniciteit). COMET test resultaten niet formeel bekend (test niet uitgevoerd onder GLP, slechts 1 MAH rapporteert dit terug).
- › Uitsluitend aangetroffen in grondstof **losartan** ten gevolge van bereidingsproces grondstof – **geen** vorming in eindproduct of in mens
- › Meetbaar
- › Vermijdbaar door procesaanpassing bereidingsproces of ander bereidingsproces
- › **Niet** aangetroffen in alle losartan eindproducten

verontreiniging Limieten

- > TTC: 10 ppm
- > Less than lifetime (LTL, < 10 jaar gebruik): 66 ppm
- > Losartan > 10 jaar op de markt
- > Gevonden waarden > TTC **&** > LTL
- > NB. Ook niet-aangedane charges van handelsvergunninghouders met ander productieproces grondstof (geen CEP) of gecorrigeerd proces.

Informatie Handelsvergunninghouders

- › Groot aantal handelsvergunninghouders met dezelfde grondstofleveranciers
- › Informatie over risicoanalyse op vorming en resultaten van analyse ontvangen
 - Situatie risicoanalyse negatief – steekproef analyse charges toch positief
 - Situatie wel chemische analyse gedaan en te hoog bevonden
 - Situatie Risicoanalyse negatief – en zuiveringsstap – dus geen risico
 - Situatie geen risico – ander productieproces - dus geen risico
- › 1 MAH kan op korte termijn leveren.

Bepaling Niveau recall – en risico's

- › Aantal patiënten ongeveer **300 duizend** in **NL**
- › Alle voorgaande sartanen recalls uiteindelijk op **patiëntniveau**
- › Risicomodel leidt theoretisch tot **apotheekniveau**, maar apotheekniveau nu moeilijk te verklaren (ook door apothekers aan de balie) in licht van eerdere recalls.
- › Omringende EU landen kiezen voor patiënt – of apotheekniveau recall op verschillende gronden.
- › Voor omzetting naar ACE remmer is consult voorschrijver nodig (overzetting naar ander sartan overleg tussen beroepsgroepen noodzakelijk).
- › OT stelt voor een gedifferentieerde vorm van recall doen i.v.m. aantal patiënten en vermoedelijk gebrek aan vervangende sartanen. Voor uitwerking van gedifferentieerde vorm wordt nu **mandaat** gevraagd.

Alternatieven voor Losartan (1)

- › Andere sartanen en ACE-remmers alternatieven
- › Losartan meest gebruikte A2-antagonist; bijna de helft van de gebruikers van sartanen zit op losartan
- › Andere sartanen voorbehouden aan patiënten met hartfalen en patiënten met eerdere bijwerkingen bij gebruik ACE-remmers, anders omzetten naar ACE-remmers
- › Indicaties losartan (Cozaar):
 - Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassenen en bij kinderen en adolescenten van 6-18 jaar
 - Behandeling van nierziekte bij volwassen patiënten met hypertensie en type 2 diabetes mellitus met proteïnurie $\geq 0,5$ mg/dag als onderdeel van een antihypertensieve behandeling
 - Behandeling van chronisch hartfalen bij volwassen patiënten als behandeling met ACE-remmers op grond van een onverenigbaarheid, met name hoest, of contra-indicatie ongeschikt wordt geacht.
 - Vermindering van het risico op beroerte bij volwassen hypertensieve patiënten met op ECG vastgestelde linkerventrikelhypertrofie
- › Andere sartanen hebben niet allemaal bovengenoemde geregistreerde indicaties, ze worden echter wel als onderling uitwisselbaar beschouwd

Alternatieven voor Losartan (2)

- > Op korte termijn verpakkingen Losartan van 1 specifieke MAH (telefonisch gemeld)
 - Op middellange termijn, 1 – 4 weken, opschaling mogelijk - >> 100k verpakkingen.
- > Terhandstelling van kleinere hoeveelheid bijv. voor 1 maand (financiële consequenties).
- > Omzettabelen sartanen beschikbaar i.v.m. eerder uitgevoerde terugroepactie
- > Overzetten naar andere sartanen en ACE-remmers in overleg met voorschrijvers.
- > Mogelijkheid om bijvoorbeeld groepsgewijs patiënten om te zetten op basis van beschikbaarheid andere verpakkingen.

Besluitvorming informeren en tijdslijnen

1. Gaat het BT akkoord met het uitwerken van de gedifferentieerde recall?
2. Gaat het BT akkoord over uiterlijk 3 weken tot besluitvorming te komen.
3. Gaat het BT akkoord met een spoedig overleg met KNMP, NVZA, NHG, LHV en alle andere veldpartijen (KNMG, Ineen, VPH, FMS, NVVC, Zorgverz. Nederland, patiëntenfederatie, NvVH (Hemathologiepatriënten), BG/Farma, Generieken) over gedifferentieerde recall en informeren van betrokken MAHs (8 MAHs) om te kunnen voorzien in alternatieve losartan?
4. Gaat het BT akkoord met een tweede BT ronde waar start en niveau van de recall wordt vastgesteld?

Terugroepactie

1. Gaat het BT akkoord met een besluit tot terugroepactie van losartan?
2. Gaat het BT akkoord met terugroepactie van de volgende charges?
 - Alle losartan charges **boven de TTC** (= 10 ppm)
 - Alle Losartan charges met API van 5.1.1c geproduceerd met **oude productiewijze**.
 - Alle Losartan met API batches waarvan de risk assessment **nog niet** is afgerond.
 - Alle Losartan met API batches waarvan **RA negatief** is **maar** steekproefsgewijze **analyse positief** is.



Voorbeeld: Tijdslijnen terugroepactie in geval van positief besluit (1) gedifferentieerde recall

Datum	Actie
6 oktober 2021	Besluit BT over uitwerken gedifferentieerde recall
	Informeren MAH (IGJ)
	Informeren KNMP (IGJ) en in overleg gaan over gedifferentieerde recall
x oktober 2021	Informeren voorschrijvers, patiëntenvereniging en overige stakeholders
	Opstellen gezamenlijke recallbrief door MAHs
	Volledige inventarisatie aangedane charges IGJ
x oktober 2021	BT besluitvorming
	Akkoord recallbrief door IGJ
X oktober 2021	Verzenden recallbrief naar apotheken door MAH en inzetten communicatie naar publiek.
	Informeren apotheken onder embargo door KNMP
x oktober 2021	Start recall door apotheken na beschikbaar komen alternatieven losartan

Besluitvorming over terugroepactie losartan
6 oktober 2021

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: SPOED P&M GMP/GDP: 2109 2060 Melding met meldingskenmerk: [REDACTED]
Datum: vrijdag 10 september 2021 09:28:11
Bijlagen: [Meldformulier](#) [REDACTED]
[Melding met meldingskenmerk](#) [REDACTED]
Prioriteit: Hoog

SPOED: betreft melding GMP/GDP geneesmiddelen

Na registratie op afdeling meldpunt - team Farmaceutische bedrijven svp
met vriendelijke groet,

[REDACTED]

10-09-2021 09:28 [REDACTED] SPOED. Doorgestuurd om in te boeken en te registreren in WPM

10-09-2021 09:15 Mailimport,: Sender: [REDACTED]@formdesk.com
 Date sent: Sep 10, 2021 9:14 AM
 To: [REDACTED]@igj.nl
 Subject: Melding met meldingskenmerk: [REDACTED]

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 8B. Combinatie voor geneesmiddel met handelsvergunning: mogelijk tekort + kwaliteitsdefect

Meldingskenmerk: [REDACTED]

Datum en tijd van indienen: 10-09-2021 09:14

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.

Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploade bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): Kaliumlosartan [REDACTED] filmomhulde tabletten;

Kaliumlosartan/hydrochloorthiazide [REDACTED] filmomhulde tabletten

[REDACTED] buiten verzoek

Sterkte: 25mg; 50mg; 100mg; 50/12,5mg 100/12,5mg 100/25mg

Farmaceutische vorm: filmomhulde tabletten

[REDACTED] buiten verzoek

[REDACTED] buiten verzoek

[REDACTED]

[REDACTED]

Met vriendelijke groet,

Het Meldpunt geneesmiddelen tekorten en defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e

E-mail: 5.1.2e @igj.nl



Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 5.1.2e
www.igj.nl

Inlichtingen bij

5.1.2e
5.1.2e @igj.nl
T 5.1.2e

Datum

6 oktober 2021

verslag

Omschrijving	Azide impurity in Losartan OT4
Vergaderdatum en -tijd	6 oktober 2021 08:30 – 09:15u
Vergaderplaats	Webex
Aanwezig	5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ, verslag)
Afwezig	5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e 5.1.2e (CBG)
Kopie aan	

1 Opening

- De verslaglegging van het OT 4 van 4 oktober is ongewijzigd vastgesteld.

2 Stavaza Losartan

- Er zijn ongeveer 300.000 gebruikers van sartanen. Het blijkt dat ongeveer 50% van de patiënten gebruik maken van Losartan waarvan ongeveer 90% is aangedaan.
- Op dit moment gaan we uit van een terugroepactie op patiënniveau met een limiet van TTC. Het hanteren van LTL is moeilijk uitlegbaar.
- Het is zorgelijk om in één keer alle Losartan terug te roepen aangezien er tekorten zijn aan verschillende alternatieven.
- Informatief BT organiseren en een mandaat vragen om voorbereidingen te treffen om een Gedifferentieerde terugroepactie te uit te werken. In deze voorbereidingen kan er geschakeld worden met verschillende beroepsgroepen. Daarin ook afstemming zoeken met KNMP over het niveau van de recall, timing, etc.. De KNMP heeft eerder aangegeven dat een terugroepactie op apotheekniveau rustiger verloopt voor een apotheek, maar dat als een paniek is onder patiënten is een

terugroepactie op patiëtniveau makkelijker uitvoerbaar is. Voorgaande recalls zijn uitgevoerd op patiëtniveau.

- Gedifferentieerde recall te initiëren; bijvoorbeeld met afweging van belangen van specifieke patiëntgroepen, leeftijd, indicatie, mogelijkheid tot omzetten op een ander losartan, andere sartan of ACE remmer.
- Intussen tijd krijgen we meer zicht op de alternatieven. Er is een MAH die op korte termijn losartan producten kan leveren die als alternatief kunnen dienen.
- Duitsland is inmiddels een terugroepactie gestart op patiëtniveau. Er lijken voldoende alternatieven beschikbaar te zijn.

3 Advies recall richting BT

- OT wil mandaat om gedifferentieerd recall uit te werken i.v.m. aantal patiënten en vermoedelijk gebrek aan vervangende sartanen.
-
- 1. Gaat het BT akkoord met een besluit tot terugroepactie van losartan?
- 2. Gaat het BT akkoord dat het OT de vorm van de recall uitwerkt en over uiterlijk 3 weken opnieuw een BT belegt?
- 3. Gaat het BT akkoord met een overleg met KNMP, NHG, LHV, over gefaseerde recall deze week en informeren van betrokken MAHs (8 MAHs) om te kunnen voorzien in alternatieve losartan?
- 4. Gaat het BT akkoord met een tweede BT ronde waar start en niveau van de recall wordt vastgesteld.

4 Rondvraag

Volgende afspraken:

Actiepunten

Actiepunt	Actiehouder	Deadline
IGJ stuurt een PPP rond om het BT te informeren en te structureren.	FB	<10:00u 06/10
OT reageert op PPP	Iedereen (CBG/VWS/IGJ)	<13:00u 06/10



Meldformulier geneesmiddelentekorten en -defecten

Dit is het meldformulier van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. U kunt dit formulier tussentijds bewaren en later verder invullen (meldingen worden maximaal 3 maanden bewaard). In totaal kunt u maximaal 25 MB aan bestanden uploaden bij uw melding.

Gebruik de knoppen in het formulier om 'verder' of 'terug' te klikken, niet de knoppen van uw internetbrowser (daarmee kunnen ingevulde gegevens verloren gaan).

Welke melding wilt u doen?

- ☐ Melden dat een geneesmiddel voor het eerst of opnieuw in de handel wordt gebracht
- ☐ Melden dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)
- ☒ Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht

Toelichting:

- U meldt hiermee tevens de bijbehorende **verwachte of onverwachte tekorten**.
- Dit is een **vrijwillige melding** voor geneesmiddelen met een handelsvergunning, gebaseerd op artikel 49.9 van de Geneesmiddelenwet. In dit artikel staat vermeld dat de handelsvergunninghouder er zorg voor draagt dat het geneesmiddel waarop de handelsvergunning betrekking heeft, in voldoende mate voorradig is voor groothandelaren of apothekers om in de behoeften van patiënten te kunnen voorzien.
- Als de situatie ontstaat dat een handelsvergunninghouder **minder geneesmiddel** aflevert of niet aan de **toegenomen vraag** kan voldoen, maar de handel niet stopzet, en als gevolg hiervan er mogelijk een tekort ontstaat, dan kan dit ook gemeld worden.
- U doet deze melding alleen **op het niveau van farmaceutische vorm en sterkte**, zowel voor producten met een nationale handelsvergunning (RVG nummer), als voor producten met centrale handelsvergunning (EU nummer). U hoeft dus geen melding te doen als het gaat om slechts één (of een deel) van de verpakkingsvormen/verpakkingsgroottes uit een groep met dezelfde farmaceutische vorm en sterkte.

- ☐ Melden van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Over het geneesmiddel

buiten verzoek

Naam geneesmiddel (productnaam)

Kaliumlosartan buiten verzoek filmomhulde tabletten;
Kaliumlosartan/hydrochloorthiazide Sandoz
filmomhulde tabletten

Sterkte

25mg; 50mg; 100mg; 50/12,5mg 100/12,5mg
100/25mg

Farmaceutische vorm

filmomhulde tabletten

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht

Per wanneer worden bovengenoemde geneesmiddel(en) in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel gebracht, waardoor mogelijk een tekort ontstaat?

Per datum: 06-09-2021

Periode: Het is onbekend hoe lang het geneesmiddel in kleinere of onvoldoende hoeveelheden in de handel wordt gebracht.

Oorzaak:

Wat is de hoofdoorzaak dat het geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate op de markt is of wordt gebracht?

2. Productieproblemen: kwaliteitsdefect grondstof

Let op!

Indien u aangeeft dat de hoofdoorzaak ligt in de categorie 1 t/m 4, heeft uw melding betrekking op een kwaliteitsdefect en zult u verderop in dit meldformulier automatisch worden doorgeleid naar de vragen voor het melden van dit kwaliteitsdefect. Een gedeelte van de gevraagde informatie over het bijbehorende kwaliteitsdefect kunt u ook later aanleveren (na verzenden), om vertraging in uw melding te voorkomen.

Korte toelichting bij de gekozen hoofdoorzaak:

(maximaal 10.000 tekens)

This notification is in addition to **5.1.2e**
A new azido impurity is discovered in Losartan API. All batches currently under **buiten verzoek** Control are impacted and therefore blocked. Levels of impurities are reported to the EMA

Document met aanvullende relevante informatie uploaden:

(optioneel)

Let Op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via **5.1.2e** [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl).

Mogelijke alternatieven

Hoe groot is of schat u het marktaandeel van het geneesmiddel?

5.1.1c

Is of zijn er in Nederland één of meerdere geneesmiddelen met een handelsvergunning met dezelfde werkzame stof, sterkte, farmaceutische vorm en goedgekeurde indicatie(s)?

Ja

U geeft aan dat er in Nederland alternatieve geneesmiddelen met een handelsvergunning zijn, maar deze zijn mogelijk niet in voldoende mate beschikbaar. Daarom is het van belang dat u de vragen over de mogelijke alternatieven uit andere EU-landen ook invult.

Is er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van uw eigen firma in andere EU-landen toegelaten?

Ja

Toelichting:

All European registrations from **buiten verzoek** are impacted by this problem
The market share varies between the registrations:

5.1.1c

Is het u bekend of er een identiek of vergelijkbaar geneesmiddel van een andere handelsvergunninghouder in een ander EU-land is toegelaten?

Nee

Toelichting:

Let op!

Omdat de hoofdoorzaak van uw melding betrekking heeft op een kwaliteitsdefect, wordt u nu automatisch doorgeleid naar de vragen voor het melden van een kwaliteitsdefect.

Een gedeelte van de gevraagde informatie over het bijbehorende kwaliteitsdefect kunt u ook later aanleveren (na verzenden), om vertraging in uw melding te voorkomen. Vul tenminste de verplichte (*) vragen in om uw melding compleet te maken.

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Betreft het geneesmiddel een paralleldistributie?

Nee

Is er sprake van een centrale handelsvergunning (EU-nummer)?

Nee

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Om welk soort kwaliteitsdefect gaat het? Afwijkende productsamenstelling (inclusief productverwisseling)

Geef aanvullende informatie over:

see EMA notification

- a. de **batches** die betrokken zijn
- b. de **distributie** van deze batches
- c. de **vervaldatum** van deze batches

U kunt dit ook doen door hieronder een bestand te uploaden.

Document met aanvullende
informatie uploaden:

(optioneel)

**Is er een (mogelijk) gevaar voor Ja
de volksgezondheid?**

Toelichting:

see earlier notification

5.1.2e

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende
informatie uploaden:

(optioneel)

Heeft u al maatregelen getroffen en zo ja, welke? Batches within **buiten verzoek** control are blocked

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende
informatie uploaden:

(optioneel)

**Welke maatregelen bent u van
plan om nog te nemen?**

see earlier notification

5.1.2e

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende
informatie uploaden:

(optioneel)

Overige informatie:

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende
informatie uploaden:

(optioneel)

Aanvullende documentatie:

Indien van toepassing, vragen wij u om aanvullende documenten mee te sturen met uw melding, zoals een CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, of deviatierapport.

Optioneel document 1

Optioneel document 2

Optioneel document 3

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via

5.1.2e

5.1.2e [@igj.nl](mailto:igj@igj.nl).



Notification form for medicine shortages and defects

This is the notification form of the Medicine shortages and defects notification centre. You can save this form and continue filling it in later (forms will be saved up to 3 months). You can upload a total of no more than 25 MB of files along with your notification.

Use the buttons in the form to click 'forward' or 'back' rather than your Internet browser buttons (using these could cause details to be lost).

Which notification do you want to make?

- ☐ A notification that a medicinal product is placed on the market for the first time, or again following an interruption
- ☐ A notification that the marketing of a medicinal product is being discontinued or interrupted (including a possible shortage)
- ☐ A notification of a possible shortage because a medicinal product is being placed on the market in smaller quantities or to an insufficient degree
- ☒ A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Clarification:

- You can submit this notification for medicinal products with a marketing authorisation, parallel import marketing authorisations and medicinal products without a marketing authorisation.
- In accordance with section 8 of the EU Good Manufacturing Practice (GMP), you must report a quality defect if it relates to **batches of the medicinal product which are on the market** and which can result in a **recall or an abnormal supply restriction**. If you are the manufacturer, you must also report batches which have been marketed elsewhere in the world.
- Quality defects related to medicinal products with a marketing authorisation granted via the centralised procedure must be **reported to the EMA** and not to the Medicine shortages and defects notification centre. Please note: You can identify the authorisation by it having an EU number rather than an RVG number.
- In the event of parallel distribution of medicinal products for which a marketing authorisation has been granted via the centralised procedure, quality defects must be reported to **both the EMA and the Medicine shortages and defects notification centre**.

Information about the medicinal product

The medicinal product is A medicinal product with a marketing authorisation

buiten verzoek

Name of medicinal product (product name) KALIUMLOSARTAN SDZ

Strength 50 mg

Pharmaceutical form Film Coated Tablets

buiten verzoek

Company contact person and contact details

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Does it concern parallel distribution of a medicinal product? No

Does it concern a medicinal product with a marketing authorisation granted via the centralised procedure (EU number)? No

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

What kind of quality defect is it? newly identified mutagenic impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2yl)-1H-tetrazole 5.1.2e was detected in Losartan API-batches

Please provide additional information about:

- a. the **batches** involved
- b. the **distribution** of these batches
- c. the **expiry date** of these batches

You can also do this by uploading a file below.

Upload document with supplementary information:

(optional)

bulen verzoek was notified by API supplier 5.1.1c that the newly identified impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2yl)-1H-tetrazole 5.1.2e was detected in Losartan API-batches. This impurity is classified as mutagenic impurity.

In scope are API batches manufactured before August 2018. The two OOS API batches were not shipped to 5.1.1c No risk to patient identified at this time.

Please refer to the 5.1.1c notification letter attached.

Note:

1 FP batch produced with API batch manufactured prior to August 2018:

5.1.1c with expiry date 31MAR2022.

The batch is fully distributed on dutch Market (released for distribution June 2019).

5.1.2e_Losartan_imp_HA_notif.pdf

Is there a (potential) risk to public health? No

Clarification:

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

No risk to patient identified at this time. The batches identified OOS were not shipped to 5.1.1c

Have you already taken actions and, if so, which?

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

5.1.1c has made the decision to stop distribution of all Losartan and Losartan HCT batches with 5.1.1c API, which were manufactured before August 2018.

Tox assessment is in preparation.

Which actions have you planned or do you propose to take?

(a maximum of 10,000 characters)

5.1.1c has developed and validated Losartan API testing method and starting on December 14, 2020 onwards, all API batches will be tested for presence of impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2yl)-1H-tetrazole and only finished product batches with API below 5.1.1c will be released to the market by the packaging sites.

Upload document with supplementary information:

(optional)

Could the quality defect lead to a shortage?

No

Clarification:

No shortage on market expected.

(a maximum of 10,000 characters)

Other information:

(a maximum of 10,000 characters)

Please refer to the EMA notification - defective product report - attached for information purposes.

Upload document with supplementary information:

5.1.2e_defective-product-report_final.pdf

(optional)

Supplementary documents:

If applicable, we kindly request that you also submit supplementary documents with your notification, such as a CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, or deviation report.

Optional document 1

Optional document 2

Optional document 3

Optional document 4

Please note!

In order to prevent any delay in the notification, you can send documents at a later stage, after the processing of your notification has started. You can send the documents directly to your contact person at the Medicines Evaluation Board and/or the Health Care Inspectorate (IGJ). Please wait for you contact person to reach out to you before sending documents.

If you have any questions, please contact the Health Care Inspectorate via 5.1.2e @igj.nl.

Van: 5.1.2e
Aan: 5.1.2e
Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e
Datum: vrijdag 22 januari 2021 14:12:53

Geachte mijnheer/mevrouw,
 Hartelijk dank voor uw melding.
 Op dit moment hanteren IGJ en andere Europese inspectiediensten een limiet van 5 ppm. Dit is een tijdelijke limiet die mogelijk heroverwogen wordt als er meer duidelijkheid is over de mutageniteit van de impurity. Momenteel worden er op Europees niveau al 2 Ames-testen uitgevoerd. De resultaten daarvan zullen wij beoordelen. De uitkomst daarvan zal leidend zijn voor alle sartanproducten met de azide-tetrazole impurity. Het is daarom niet per se nodig dat 5.1.2e een eigen Ames-test uitvoert.
 De Azide-cyano impurity is voor ons nieuw. Gezien een resultaat < LOD zien we hierover geen zorgen.
 Heeft u de resultaten met de EMA gedeeld? Als u wilt, kunnen wij dat doen. Nederland is namelijk op Europees niveau in de lead voor deze impurity.
 Met vriendelijke groet,

5.1.2e

5.1.2e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS

Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
 Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M

5.1.2e

5.1.2e @igj.nl

www.igj.nl

Twitter: @IGJnl

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2e

Verzonden: woensdag 20 januari 2021 11:32

Aan: 5.1.2e @igj.nl

Onderwerp: Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 7B. Kwaliteitsdefect voor geneesmiddel met handelsvergunning, geen tekort verwacht

Meldingskenmerk: 5.1.2e

Datum en tijd van indienen: 20-01-2021 11:31

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.

Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploadede bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): Irbesartan 300 mg, tabletten

buiten verzoek

Sterkte: 300mg

Farmaceutische vorm: Tablet

Handelsvergunninghouder: buiten verzoek

buiten verzoek
buiten verzoek
buiten verzoek
buiten verzoek buiten verzoek
buiten verzoek
5.1.2e
5.1.2e buiten verzoek

Met vriendelijke groet,

Het Meldpunt geneesmiddelentekorten en –defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd

Telefoon: 5.1.2e

E-mail: 5.1.2e [@igj.nl](mailto:5.1.2e@igj.nl)



Meldformulier geneesmiddelentekorten en -defecten

Dit is het meldformulier van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. U kunt dit formulier tussentijds bewaren en later verder invullen (meldingen worden maximaal 3 maanden bewaard). In totaal kunt u maximaal 25 MB aan bestanden uploaden bij uw melding.

Gebruik de knoppen in het formulier om 'verder' of 'terug' te klikken, niet de knoppen van uw internetbrowser (daarmee kunnen ingevulde gegevens verloren gaan).

Welke melding wilt u doen?

- ☐ Melden dat een geneesmiddel voor het eerst of opnieuw in de handel wordt gebracht
- ☐ Melden dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)
- ☐ Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht
- ☒ Melden van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Toelichting:

- U kunt deze melding doen voor geneesmiddelen met een handelsvergunning, parallelhandelsvergunningen en niet-geregistreerde geneesmiddelen.
- Een kwaliteitsdefect moet u melden conform hoofdstuk 8 van de EU GMP als het betrekking heeft op **batches van het geneesmiddel die op de markt zijn** en die kunnen resulteren in een **recall of een abnormale beperking in de levering**. Als u zelf de fabrikant bent, moet u ook melden als de batches elders in de wereld op de markt zijn gebracht.
- Kwaliteitsdefecten bij geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten bij de **EMA worden gemeld** en niet bij het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. Let op: de vergunning kunt u herkennen aan een EU-nummer i.p.v. een RVG nummer.
- Bij paralleldistributie van geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten kwaliteitsdefecten **zowel bij de EMA als bij het Meldpunt** geneesmiddelentekorten en -defecten worden gemeld.

Over het geneesmiddel

Het geneesmiddel is	Een geneesmiddel met een handelsvergunning
Handelsvergunningnummer (RVG- of EU-nummer(s))	Zie overzicht producten met RVG - nummers
Naam geneesmiddel (productnaam)	Divers (sartanen)
Sterkte	Divers (zie overzicht producten)
Farmaceutische vorm	tabletten

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e 5.1.2e

5.1.2e

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Betreft het geneesmiddel een paralleldistributie?

Nee

Is er sprake van een centrale handelsvergunning (EU-nummer)?

Nee

Melding van een kwaliteitsdefect

Om welk soort kwaliteitsdefect gaat het? Azide impurity boven TTC limiet

Geef aanvullende informatie over:

- a. de **batches** die betrokken zijn
- b. de **distributie** van deze batches
- c. de **vervaldatum** van deze batches

Betreft melding nav communicatie van de EMA dd 29 april 2021, waarbij aan de MA Holders is verzocht sartanen met azido verbindingen boven TTC limiet te melden aan de lokale autoriteit.

Zie bijgevoegde brief die verzonden is aan de EMA voor meer info.

U kunt dit ook doen door een bestand te uploaden.

buiten verzoek

(optioneel)

Is er een (mogelijk) gevaar voor de volksgezondheid? Nee

Toelichting:

Zie bijgevoegd 5.1.1c assessment en toxicologie rapport. Wordt apart via de mail toegestuurd.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met (aanvullende) informatie uploaden:

(optioneel)

Heeft u al maatregelen getroffen en zo ja, welke? Zie bijgevoegde notificatie brief aan de EMA.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Welke maatregelen bent u van plan om nog te nemen? Zie bijgevoegde notificatie brief aan de EMA.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Kan het kwaliteitsdefect leiden tot een tekort? Nee

Toelichting: Er zijn geen acties voorgesteld die kunnen leiden tot een tekort.

(maximaal 10.000 tekens)

Overige informatie:

Zie overzicht producten met RVG nummers toegevoegd.
Informatie mbt "first shipment dates" wordt separaat via de mail togezonden.

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

buiten verzoek

Overview_Azide_Sartans_market_NL.pdf

(optioneel)

Aanvullende documentatie:

Indien van toepassing, vragen wij u om aanvullende documenten mee te sturen met uw melding, zoals een CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, of deviatierapport.

Optioneel document 1

Optioneel document 2

Optioneel document 3

Optioneel document 4

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via 5.1.2e@igj.nl of 5.1.2e@igj.nl



Meldformulier geneesmiddelentekorten en -defecten

Dit is het meldformulier van het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. U kunt dit formulier tussentijds bewaren en later verder invullen (meldingen worden maximaal 3 maanden bewaard). In totaal kunt u maximaal 25 MB aan bestanden uploaden bij uw melding.

Gebruik de knoppen in het formulier om 'verder' of 'terug' te klikken, niet de knoppen van uw internetbrowser (daarmee kunnen ingevulde gegevens verloren gaan).

Welke melding wilt u doen?

- ☐ Melden dat een geneesmiddel voor het eerst of opnieuw in de handel wordt gebracht
- ☐ Melden dat de handel van een geneesmiddel wordt stopgezet of onderbroken (inclusief een mogelijk tekort)
- ☐ Melden van een mogelijk tekort, omdat een geneesmiddel in kleinere hoeveelheden of in onvoldoende mate in de handel is of wordt gebracht
- ☒ Melden van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Toelichting:

- U kunt deze melding doen voor geneesmiddelen met een handelsvergunning, parallelhandelsvergunningen en niet-geregistreerde geneesmiddelen.
- Een kwaliteitsdefect moet u melden conform hoofdstuk 8 van de EU GMP als het betrekking heeft op **batches van het geneesmiddel die op de markt zijn** en die kunnen resulteren in een **recall of een abnormale beperking in de levering**. Als u zelf de fabrikant bent, moet u ook melden als de batches elders in de wereld op de markt zijn gebracht.
- Kwaliteitsdefecten bij geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten bij de **EMA worden gemeld** en niet bij het Meldpunt geneesmiddelentekorten en -defecten. Let op: de vergunning kunt u herkennen aan een EU-nummer i.p.v. een RVG nummer.
- Bij paralleldistributie van geneesmiddelen waarvoor een handelsvergunning is verstrekt via de centrale procedure moeten kwaliteitsdefecten **zowel bij de EMA als bij het Meldpunt** geneesmiddelentekorten en -defecten worden gemeld.

Over het geneesmiddel

Het geneesmiddel is

Een geneesmiddel met een handelsvergunning

buiten verzoek

Naam geneesmiddel (productnaam)

Irbesartan buiten verzoek 300 mg, tabletten

Sterkte

300mg

Farmaceutische vorm

Tablet

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma

[illegible]

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

buiten verzoek

Melding van een kwaliteitsdefect van een geneesmiddel

Betreft het geneesmiddel een paralleldistributie?

Nee

Is er sprake van een centrale handelsvergunning (EU-nummer)?

Nee

Melding van een kwaliteitsdefect

Om welk soort kwaliteitsdefect gaat het? Azido Tetrazole Detection

Geef aanvullende informatie over:

Zie bijlage Azido Impurities buiten verzoek for HA

- a. de **batches** die betrokken zijn
- b. de **distributie** van deze batches
- c. de **vervaldatum** van deze batches

U kunt dit ook doen door een bestand te uploaden.

Document met (aanvullende) informatie uploaden:

buiten verzoek

Azido_Impurities buiten verzoek for_HA.pdf

(optioneel)

Is er een (mogelijk) gevaar voor de volksgezondheid? Nee

Toelichting:

(maximaal 10.000 tekens)

Although detailed in 5.1.2a correspondence that 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole 5.1.2e has been reported as Ames positive and hence mutagenic, buiten verzoek has completed its own thorough database search and has been unable to identify any data supporting the mutagenic risk for this compound or 4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile 5.1.2e. However, as these compounds have a shared QSAR alert (acyclic triazine) for bacterial mutagenicity, buiten verzoek intends to pursue the ICH M7 directed option of conducting GLP Ames assays with these compounds to elucidate the mutagenicity potential of these impurities and determine the appropriate control limits. The levels azido-tetrazole in buiten verzoek manufactured Irbesartan drug substance will be reviewed prior to batch certification of Irbesartan drug products, no batches manufactured using drug substance with azido-tetrazole levels above 5 ppm will be released to market

Document met (aanvullende) informatie uploaden:

(optioneel)

Heeft u al maatregelen getroffen en zo ja, welke?

(maximaal 10.000 tekens)

As this batch was solely packed in bottles of 500T which were only distributed to so-called baxter customers, it is very unlikely there are any remaining bottle packs in the market.

The levels azido-tetrazole in buiten verzoek manufactured Irbesartan drug substance will be reviewed prior to batch certification of Irbesartan drug products, no

batches manufactured using drug substance with azido-tetrazole levels above 5 ppm will be released to market
For more information please refer to attachment Azido Impurities [redacted] for HA

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Welke maatregelen bent u van plan om nog te nemen?

(maximaal 10.000 tekens)

The levels azido-tetrazole in [redacted] manufactured Irbesartan drug substance will be reviewed prior to batch certification of Irbesartan drug products, no batches manufactured using drug substance with azido-tetrazole levels above 5 ppm will be released to market

For more information please refer to attachment Azido Impurities [redacted] for HA

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Kan het kwaliteitsdefect leiden tot een tekort?

Nee

Toelichting:

(maximaal 10.000 tekens)

All other Irbesartan batches tested for azido-tetrazole demonstrated levels below 5 ppm. These batches are available for sale to market

Overige informatie:

(maximaal 10.000 tekens)

Document met aanvullende informatie uploaden:

(optioneel)

Aanvullende documentatie:

Indien van toepassing, vragen wij u om aanvullende documenten mee te sturen met uw melding, zoals een CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, of deviatierapport.

Optioneel document 1

Optioneel document 2

Optioneel document 3

Optioneel document 4

Let op!

Om vertraging in de melding te voorkomen is het mogelijk dat u documenten later stuurt, op het moment dat uw melding al in behandeling is genomen.

U kunt de documenten op dat moment naar uw contactpersoon bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en/of de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd sturen. Wij verzoeken u om te wachten met het nasturen van eventuele documentatie, tot u een bericht heeft ontvangen van uw contactpersoon.

Heeft u vragen? Neem dan contact op met de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd via [5.1.2e](#) of [5.1.2e](#) [@igj.nl](#).



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 5.1.2e
www.igj.nl

Inlichtingen bij
5.1.2e
5.1.2e@igj.nl
T 5.1.2e

Datum
4 oktober 2021

verslag

Omschrijving	Azide impurity in Losartan OT4
Vergaderdatum en -tijd	4 oktober 2021 16:00 – 17:00u
Vergaderplaats	Webex
Aanwezig	5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), verslag)
Afwezig	5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e 5.1.2e (CBG)
Kopie aan	

1 Opening

- De verslaglegging van het OT 3 van 28 september is ongewijzigd vastgesteld.

2 Terugkoppeling overleg IGJ-KNMP

- IGJ heeft op 30 september 2021 met de KNMP een overleg gevoerd over ervaringen met betrekking tot terugroepacties. 5.1.2e 5.1.2e
5.1.2e (IGJ) hebben gesproken met 5.1.2e en
5.1.2e (KNMP).
- KNMP heeft in het verleden meegewerkt aan het opzetten van omzettafellen en willen dit in vervolgcasuïstiek ook blijven doen. Aangezien dit enkele dagen tot een week kan duren om deze op te zetten i.v.m. overleg met voorschrijvers waardeert de KNMP het zeer als een terugroepactie onder embargo aan wordt aangekondigd.
- KNMP heeft aangegeven dat zij in geval van vervolgcasuïstiek naast communicatie via de oranje-hand-enveloppe door de handelsvergunninghouder(s) aan de apotheekhoudenden ook het interne besloten communicatiekanaal te willen gebruiken om de aangesloten apothekers vroegtijdig te kunnen informeren.

- De KNMP heeft aangegeven dat een terugroepactie op apothekeniveau rustiger verloopt voor een apotheek, maar dat als een paniek is onder patiënten is een terugroepactie op patiënniveau makkelijker uitvoerbaar is.
- De communicatiewijze tussen IGJ en KNMP is in het gesprek opnieuw vastgesteld.

3 Stavaza marktsituatie

Update resultaten MAH's

- Grote marktaandelen van verschillende MAH's zijn verontreinigd. Op korte termijn zijn nieuwe schone batches niet beschikbaar. Dat kan enkele maanden duren.
- De API van de CEP-houder 5.1.1c die eerder als vrij van verontreiniging werd beschouwd blijkt nu toch ook aangedaan te zijn.
- 5.1.1c heeft een API (zonder CEP) die getest is op hvh onder TTC. Zij hebbende toezegging gedaan een bulkpartij beschikbaar te hebben om de eventuele tekorten op de markt in alle sterkten op te kunnen vangen. Het is echter aan de handelsvergunninghouder om uiteindelijk te leveren op het moment dat een tekort ontstaat. Ze hebben de mogelijkheid om dat te doen op basis van de hoeveelheden in voorraad.
- Is het mogelijk dat 5.1.2e tijdelijk het preferentiebeleid terugschroeft gedurende de terugroepactie? In het verleden is dat eerder gedaan. Waarschijnlijk zal dan de vergoedingskwestie naar boven komen. VWS kan hier mogelijk op een later stadium actie op ondernemen.

4 Alternatieve Sartanen of ACE-remmers

- Er lijkt een relatief klein aantal tekorten te zijn aan alternatieve alternatieven op basis van de huidige gegevens.
- Voor de patiënt is het prettiger Losartan te blijven slikken i.p.v. te worden overgezet naar een andere sartan.
- Het risico op de tekorten is van invloed op de te eventueel te hanteren limiet (TTC of LTL). Actie: 5.1.2e stelt een overzicht op over de eventuele tekorten.
- Momenteel zijn er te weinig gegevens beschikbaar over de mogelijke tekorten en het eventueel omzetten naar andere producten
- Hebben de fabrikanten alles getest of er uitgegaan van steekproefsgewijs testen. Actie: 5.1.2e maakt een compleet overzicht.

5 Advies recall richting BT

- Niveau: Op dit moment gaan we uit van een recall op patiënniveau met een limiet van TTC. Het hanteren van LTL is moeilijk uitlegbaar.
- Presentatie van het beslismodel in een PPP aan de BT leden op basis daarvan beslissing nemen. Actie: 5.1.2e maakt een conceptversie van deze PPP en stuurt de rond onder de OT-leden voor eventuele aanvullingen.
- Timing BT: 6 oktober 2021
- Timing terugroepactie: 12 oktober 2021
- Communicatieplan: uitwerken en bijvoegen voor 5.1.2e

5 Rondvraag

- geen

Volgende afspraken:

- Volgend OT plannen ongeveer twee weken na start recall.
- Reservering BT woensdag 6 oktober 16:00u

Actiepunten

<i>Actiepunt</i>	<i>Actiehouder</i>	<i>Deadline</i>
Actie: CBG stelt een overzicht op over de eventuele tekorten.	5.1.2e	5/10
Actie: IGJ maakt een compleet overzicht of alle batches getest zijn of slechts een steekproef.		5/10
Actie: IGJ maakt een concept PPP voor het BT.		5/10
Actie: IGJ planned OT voor na start recall.		



Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 5.1.2e
www.igj.nl

Inlichtingen bij

5.1.2e
5.1.2e @igj.nl
T 5.1.2e

Datum

5 juli 2021

verslag

Omschrijving	Azide impurity in sartanen OT3
Vergaderdatum en -tijd	5 juli 2021 13:30
Vergaderplaats	Webex
Aanwezig	5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e (CBG), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (IGJ), 5.1.2e (VWS), 5.1.2e (CBG)
Afwezig	
Kopie aan	

Aanleiding

Het BT heeft besloten dat de recall kan gaan plaatsvinden uiterlijk 16 juli voor alle batches > TTC en voor batches waarvan de resultaten nog niet beschikbaar zijn.

Doel van het OT

- Planning en communicatie vaststellen

Stavaza respons registratiehouders

Vrijwel alle registratiehouders hebben gereageerd. Er zijn producten die helemaal geen risico lopen op de vorming van impurity, producten waarvan batches boven en onder de TTC uitkomen en producten die vrijwel allemaal boven de TTC uitkomen. Algemeen beeld is dat vrijwel alle registratiehouders voldoende kunnen leveren wat beneden de TTC uitkomt. Ook verwachten enkele registratiehouders op te kunnen schalen bij eventuele tekorten bij anderen.

Uitvoer recall

Het OT gaat erin mee dat ook batches waarvan de resultaten nog niet bekend zijn, onderdeel worden van de recall. In de communicatie van de CMDh staat geen deadline genoemd, maar het heeft de volgende voordelen:

- 1 recall
- Patienten weten waar ze aan toe zijn en komen niet uit zichzelf terug bij de apotheek als genoemd wordt dat hun product nog in onderzoek is.

5.1.1c heeft als enige nog geen resultaten beschikbaar. Als ook hun batches teruggeroepen moeten worden dan is het aantal batches dat achteraf goed bleek, beperkt:

- Het marktaandeel is laag
- Ze maken gebruik van 2 CEPs. Bij batches van 1 fabrikant zitten de resultaten altijd boven de TTC; bij de andere fabrikant schommelt het rondom de TTC

Overige aandachtspunten:

- Paralleldistributeurs en –registratiehouders leveren ook diverse sartanen. Ook batches die deze firma's geleverd hebben, worden meegenomen in de recall, tenzij ze kunnen aantonen dat de batches niet boven de TTC uitkomen.
- Zorgverzekeraars, industrie en apothekers zijn nog met elkaar in gesprek om een oplossing te vinden voor de onkosten voor apothekers en het gevolg voor het eigen risico van de patiënt.
- Analooq aan eerdere terugroepacties zal het RIVM gevraagd worden om ook batches van deze sartanen te testen op aanwezigheid azide verontreiniging. 5.1.2e plannen een apart overleg in om tot een keuze te komen welke batches getest worden.
- Er wordt met alle mogelijke inspanning geprobeerd de registratiehouders 1 gezamenlijke recallbrief uit te laten sturen, zoals ook succesvol gedaan is bij de ranitidine recall in 2018.

Timing recall

Er wordt gestreefd om de recallbrieven maandag 12 juli uit te laten sturen:

- I.v.m. de vakantieperiode moet de recall uiterlijk 16 juli uitgevoerd worden.
- Voor apotheken is het niet wenselijk dat ze de recallbrief vlak voor het weekend ontvangen.

Dit betekent een strakke planning voor zowel intern als voor de registratiehouders. Omdat het BT nog akkoord moet gaan met de voorgestelde planning, stelt het OT voor om direct het BT te vragen akkoord te gaan dat IGJ de registratiehouders z.s.m. (6 juli) informeert over het voornemen voor recall, zodat zij al de nodige voorbereidingen kunnen treffen.

Communicatie

Comm van CBG en IGJ hebben een concept webbericht opgesteld. Gevraagd wordt of alle OT-leden input kunnen geven. Het bericht zal worden voorgelegd aan het BT ter goedkeuring. De Q&A volgt nog.

5.1.2e zullen volgens het draaiboek de stakeholders informeren. De KNMP wordt op 5 juli al geïnformeerd op beleidsniveau.

Voorstel aan het BT

Het OT verzoekt het BT akkoord voor

- Uitvoer recall conform draaiboek
- Inhoud persbericht?



Notification form for medicine shortages and defects

This is the notification form of the Medicine shortages and defects notification centre. You can save this form and continue filling it in later (forms will be saved up to 3 months). You can upload a total of no more than 25 MB of files along with your notification.

Use the buttons in the form to click 'forward' or 'back' rather than your Internet browser buttons (using these could cause details to be lost).

Which notification do you want to make?

- ☐ A notification that a medicinal product is placed on the market for the first time, or again following an interruption
- ☐ A notification that the marketing of a medicinal product is being discontinued or interrupted (including a possible shortage)
- ☐ A notification of a possible shortage because a medicinal product is being placed on the market in smaller quantities or to an insufficient degree
- ☒ A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Clarification:

- You can submit this notification for medicinal products with a marketing authorisation, parallel import marketing authorisations and medicinal products without a marketing authorisation.
- In accordance with section 8 of the EU Good Manufacturing Practice (GMP), you must report a quality defect if it relates to **batches of the medicinal product which are on the market** and which can result in a **recall or an abnormal supply restriction**. If you are the manufacturer, you must also report batches which have been marketed elsewhere in the world.
- Quality defects related to medicinal products with a marketing authorisation granted via the centralised procedure must be **reported to the EMA** and not to the Medicine shortages and defects notification centre. Please note: You can identify the authorisation by it having an EU number rather than an RVG number.
- In the event of parallel distribution of medicinal products for which a marketing authorisation has been granted via the centralised procedure, quality defects must be reported to **both the EMA and the Medicine shortages and defects notification centre**.

Information about the medicinal product

The medicinal product is		A medicinal product with a marketing authorisation	
		buiten verzoek	
Name of medicinal product (product name)		VALSARTAN, AMLODIPINE/VALSARTAN, VALSARTAN HCT	
Strength		various (80, 160, 320, 40 mg)	
Pharmaceutical form		tablets	
		buiten verzoek	buiten verzoek

Company contact person and contact details

		buiten verzoek	
		5.1.2e	
		5.1.2e	
		5.1.2e	

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

Does it concern parallel distribution of a medicinal product? No

Does it concern a medicinal product with a marketing authorisation granted via the centralised procedure (EU number)? No

A notification of a quality defect in relation to a medicinal product

What kind of quality defect is it? impurity detected in Valsartan API

Please provide additional information about:

- a. the **batches** involved
- b. the **distribution** of these batches
- c. the **expiry date** of these batches

You can also do this by uploading a file below.

Upload document with supplementary information:

(optional)

On October 23rd 2020 the EMA was notified that buiten verzoek was notified by 5.1.1c that the newly identified mutagenic impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole 5.1.2e was detected in Valsartan API.

Please refer to the notification letter as attachment.

This notification is for your information and heads-up.

Impacted batchlist in not yet available.

5.1.2e

EMA_notification_Valsartan_ 5.1.1c _common_final_sign.pdf

Is there a (potential) risk to public health?

Yes

Clarification:

(a maximum of 10,000 characters)

The impurity is classified as mutagenic impurity. As of October 21, 2020 only batches using API with testing results below 5.1.1c will be released to the market from the packaging sites.

Upload document with supplementary information:

(optional)

Have you already taken actions and, if so, which?

Investigation is ongoing.

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with supplementary information:

(optional)

Which actions have you planned or do you propose to take?

To be determined during and after investigation.

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with
supplementary information:

(optional)

Could the quality defect lead to a shortage? No

Clarification:

Potential market action needed. Investigation is ongoing.

(a maximum of 10,000 characters)

As of October 21, 2020 only batches using API with testing results below 5.1.1c will be released to the market from the packaging sites.

Other information:

(a maximum of 10,000 characters)

Upload document with
supplementary information:

(optional)

Supplementary documents:

If applicable, we kindly request that you also submit supplementary documents with your notification, such as a CAPA (Corrective And Preventive Action), Root Cause Analysis, Health Hazard Evaluation, Medical Assessment, or deviation report.

Optional document 1

Optional document 2

Optional document 3

Optional document 4

Please note!

In order to prevent any delay in the notification, you can send documents at a later stage, after the processing of your notification has started. You can send the documents directly to your contact person at the Medicines Evaluation Board and/or the Health Care Inspectorate (IGJ). Please wait for you contact person to reach out to you before sending documents.

If you have any questions, please contact the Health Care Inspectorate via 5.1.2e @igj.nl.

5.1.2e

Van: [redacted]
Aan: [redacted] 5.1.2e
Cc: [redacted]
Onderwerp: FW: recallbrief
Datum: vrijdag 8 oktober 2021 11:05:45
Bijlagen: [image001.jpg](#)
[Recall report Entresto.pdf](#)

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij [redacted] 5.1.2e Omschrijving: recallrapportage Orifarm.
 Groet,
 [redacted] 5.1.2e

Van: [redacted] 5.1.2e
Verzonden: vrijdag 8 oktober 2021 09:33
Aan: [redacted] 5.1.2e
CC: [redacted] 5.1.2e

Onderwerp: RE: recallbrief

Geachte [redacted] 5.1.2e

Zie graag de brief in de bijlage. Indien u nog vragen heeft, dan vernemen wij dat uiteraard graag.
 Best regards / Met vriendelijke groet,

[redacted] 5.1.2e

[redacted] 5.1.2e



Orifarm B.V.

J.S. de jongplein 5
 4001 WG Tiel
 Netherlands

www.orifarm.nl

Mobile: [redacted] 5.1.2e

Phone: [redacted] 5.1.2e

[redacted] 5.1.2e orifarm.com

From: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@orifarm.com>

Sent: 01 October 2021 15:15

To: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@igj.nl>

Cc: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@orifarm.com>

Subject: RE: recallbrief

Geachte [redacted] 5.1.2e

Hartelijk dank voor de toelichting. Wij zullen de gevraagde info opleveren, mochten er nog vragen zijn dan neem ik contact op.

Best regards / Met vriendelijke groet,

[redacted] 5.1.2e

• Orifarm B.V. • Phone: [redacted] 5.1.2e

• Mobile: [redacted] 5.1.2e

From: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@igj.nl>

Sent: vrijdag 1 oktober 2021 14:22

To: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@orifarm.com>

Cc: [redacted] 5.1.2e <[redacted] 5.1.2e@orifarm.com>

Subject: RE: recallbrief

CAUTION: This email originated from outside of the organization. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte [redacted] 5.1.2e

Er is geen template, maar wij verwachten de volgende elementen:

- Logboek van genomen acties met tijdslijnen
- Zelfreflectie + verbeterpunten

- Reconciliatie (batchgrootte vs geretourneerde verpakkingen)

Ik verwijs hierbij ook naar de GMP, sectie klachten en recalls. Daarin staat ook een passage opgenomen over de recallrapportage.

Heeft u nog vragen, stel ze gerust.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Verzonden: vrijdag 1 oktober 2021 10:12

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Onderwerp: RE: recallbrief

Goedemorgen 5.1.2e

Op verzoek van mijn collega's van de afd. Kwaliteit, het volgende verzoek.

Orifarm is in Nederland nog niet eerder betrokken geweest bij een recall, daarom de vraag welke gegevens er van ons verlangd worden in het report. Is er wellicht een template voor de rapportage?

Best regards / Met vriendelijke groet,

5.1.2e • Orifarm B.V. • Phone: 5.1.2e • Mobile: 5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Sent: vrijdag 1 oktober 2021 07:53

To: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Cc: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Subject: RE: recallbrief

CAUTION: This email originated from outside of the organization. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte 5.1.2e

Graag informeer ik of de recallrapportage al gereed is.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Verzonden: donderdag 8 juli 2021 09:35

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Onderwerp: RE: recallbrief

Urgentie: Hoog

Geachte 5.1.2e

Weet u al of u wilt deelnemen aan de gezamenlijke recallbrief? De overige firma's doen allemaal mee, dus het is zeer gewenst dat Orifarm ook deelneemt.

Kunt u mij dit zsm laten weten? Bij voorbaat dank!

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Verzonden: woensdag 7 juli 2021 11:25

Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

CC: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Onderwerp: RE: recallbrief

Beste 5.1.2e

Bedankt voor de reactie. Onze QP heeft het in overweging. Wij zullen zo spoedig mogelijk onze reactie delen.

Best regards / Met vriendelijke groet,

5.1.2e • Orifarm B.V. • Phone: 5.1.2e Mobile: 5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>
Sent: dinsdag 6 juli 2021 16:01
To: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>
Cc: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>
Subject: RE: recallbrief

CAUTION: This email originated from outside of the organization. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte 5.1.2e
 Hartelijk dank voor uw respons.
 Batches die nog binnen expiry date zijn, zullen onderdeel worden van de recall.
 Wij geven er de voorkeur aan dat er 1 gezamenlijke recallbrief wordt opgesteld voor de apotheken. Wilt u deelnemen aan deze gezamenlijke actie en mag ik uw naam doorgeven?
 Met vriendelijke groet,

5.1.2e
 IGJ
 5.1.2e

Van: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>
Verzonden: dinsdag 6 juli 2021 15:38
Aan: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>
CC: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>
Onderwerp: RE: recallbrief

Beste,
 Hartelijk dank voor uw bericht.
 In deze categorie heeft Orifarm 3 middelen verkocht (in het verleden). Het gaat daarbij om:

Z Index	Item	Datum laatste verkoop:
5.1.1c	FP:Entresto:24:mg:26:mg:28:Tabl, film-coat	10.05.2019
5.1.1c	FP:Entresto:49:mg:51:mg:28:Tabl, film-coat	03.09.2020
5.1.1c	FP:Entresto:97:mg:103:mg:56:Tabl, film-coat	03.09.2020

Het betreft de volgende batches.

Item number	Item name
5.1.1c	FP:Entresto:24:mg:26:mg:28:Tabl, film-coat
Lot number	Expiry date
5.1.1c	31.08.2021
Item number	Item name
5.1.1c	FP:Entresto:49:mg:51:mg:28:Tabl, film-coat
Lot number	Expiry date
5.1.1c	31.05.2022
5.1.1c	31.05.2022
5.1.1c	31.08.2022
5.1.1c	30.09.2022
5.1.1c	30.11.2022
5.1.1c	31.03.2022
Item number	Item name
5.1.1c	FP:Entresto:97:mg:103:mg:56:Tabl, film-coat
Lot number	Expiry date
5.1.1c	30.11.2021
5.1.1c	30.11.2021
5.1.1c	31.08.2021
5.1.1c	30.11.2021
5.1.1c	28.02.2022

5.1.1c	30.11.2021
5.1.1c	30.11.2021
5.1.1c	30.04.2022
5.1.1c	30.04.2022
5.1.1c	30.06.2022
5.1.1c	30.06.2022
5.1.1c	31.08.2022
5.1.1c	31.10.2022
5.1.1c	31.10.2022
5.1.1c	31.10.2022
5.1.1c	30.11.2022

Ik ga er vanuit u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht u nog verdere informatie van ons verlangen, dan vernemen wij het graag!

Best regards / Met vriendelijke groet,

5.1.2e • Orifarm B.V. • Phone: 5.1.2e • Mobile: 5.1.2e

From: 5.1.2e <5.1.2e@igj.nl>

Sent: 06 July 2021 13:36

To: 5.1.2e <5.1.2e@orifarm.com>

Subject: recallbrief

Importance: High

CAUTION: This email originated from outside of the organization. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte heer/mevrouw,
Misschien bent u al op de hoogte van de verzuiling (azide tetrazole) vervuiling in sartanen (Irbesartan, Losartan, Valsartan). Zie ook [CMDh 430 2021 Rev.0 2021_04 Request for investigation Sartans- Azido impurity in irbesartan confirmed positive in bacterial mutagenicity tests.pdf \(hma.eu\)](#).

IGJ heeft in afstemming met het CBG en VWS besloten om alle batches te recallen waarvan de limiet van de vervuiling wordt overschreden. Wilt u nagaan of de batches binnen houdbaarheid die u ingekocht heeft en in Nederland op de markt heeft gezet, binnen of buiten deze limiet vallen? De registratiehouders zijn op de hoogte van de casuïstiek en hebben batchdata beschikbaar.

De volgende limieten worden aangehouden:

Sartan	MDD	Acceptable limit (>10y to lifetime), AI = 1.5 ug/day (TTC)
Irbesartan	300 mg	5.0 ppm
Losartan	150 mg	10.0 ppm
Valsartan	320 mg	4.7 ppm

De recall heeft een strakke timing: op **13 juli** zullen de recallbrieven verstuurd moeten worden. Hiervoor de volgende aandachtspunten:

- Als de batchdata voor 12 juli niet beschikbaar zijn, dan zullen alle batches gerecall'd moeten worden. Dit is een voorzorgsmaatregel om een tweede recall later te voorkomen.
- Het heeft de grote voorkeur dat apotheken slechts 1 recallbrief ontvangen. Daarvoor adviseren wij om contact op te zoeken met andere betrokken firma's. In een eerdere recall (zie [Terugroepactie groot deel maagzuurremmer ranitidine | Nieuwsbericht | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd \(igj.nl\)](#)) is er ook een afgestemde recallbrief opgesteld. Deze werkwijze is zeer effectief gebleken. Mocht u deel willen nemen, wilt u dan **per ommekeer** laten weten of ik dan uw naam mag doorgeven?

Graag ontvangen we z.s.m., **uiterlijk 12 juli, maar bij grote voorkeur uiterlijk 9 juli** een overzicht van vermarkte batches, al dan niet vergezeld met data van het gehalte.

N.B. de exacte planning moet nog op beleidsniveau vastgesteld worden. Ik zal u donderdagochtend z.s.m. informeren over eventuele aanpassingen. Mocht u nog vragen hebben naar aanleiding van deze mail, dan horen we het graag, bij voorkeur via e-mail naar 5.1.2e

5.1.2e @igj.nl.
Met vriendelijke groet,

5.1.2e

Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: FW: 5.1.2e Mutagenic impurity, API Irbesartan [REDACTED] 5.1.1c - further Information
Datum: dinsdag 29 september 2020 13:34:40
Bijlagen: [image002.png](#)
[image003.jpg](#)

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort bij 5.1.2e Omschrijving: onderzoek structuurformule tbv mogelijk betrokken producten
 Groet,
 5.1.2e

[REDACTED]

Onderwerp: RE: 5.1.2e Mutagenic impurity, API Irbesartan [REDACTED] 5.1.1c - further Information

Dear colleagues,

The mutagenic impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole (C₁₄H₁₁N₇) detected in irbesartan API [REDACTED] 5.1.1c

5.1.1c may be formed in most of Irbesartan 5.1.1c
 From our rapid review a similar risk is observed for Losartan potassium and Valsartan.

For olmesartan medoxomil and Candesartan cilexetil, even if the structural fragment is the same, the risk seems to be lower since this impurity is not formed in the last steps of the synthesis.

We will keep you informed as soon as we have further information.

Best regards,

5.1.2e

buiten verzoek



Confidentiality Notice: this e-mail and any attached files may contain confidential information that is intended only for the addressee(s). If you are not the intended recipient, you are hereby notified that any disclosure, copying, distribution, or reliance upon the contents of this e-mail (including any attached files) is strictly prohibited. Anyone who receives this message in error should notify the sender immediately by using the reply function and then permanently delete this e-mail (including any attached files). Thank you.

[REDACTED]

Objet 5.1.2e Mutagenic impurity, API Irbesartan [REDACTED] 5.1.1c further Information

Dear Colleagues,

From our local competent authority, responsible for [REDACTED] 5.1.1c we received a notice concerning the mutagenic impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-yl)-1H-tetrazole (C₁₄H₁₁N₇) detected in irbesartan API.

The local competent authority points out that other sartans also contain the identical structural element that is assigned to the mutagenic impurity. Accordingly, it would have to be determined 5.1.1c whether comparable synthesis routes are used here

for the irbesartan active ingredient and whether there is a risk for the formation of the described impurity for the active ingredients mentioned below. The occurrence of the structural element in other active ingredients would also be possible.

5.1.2e



5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e 5.1.2e

Van: 5.1.2e
Aan:
Cc:
Onderwerp: FW: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk
Datum: vrijdag 15 oktober 2021 11:57:27
Bijlagen: [image001.png](#)
[Recall Report Irbesartan...in verzoef](#)

buiten verzoek

Beste collega,
 Deze mail graag registreren voor LMO FP. Hoort ook bij 5.1.2e Omschrijving: recallrapportage 5.1.2e
 5.1.2e

Van: 5.1.2e
Verzonden: donderdag 14 oktober 2021 16:09
Aan: 5.1.2e

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e buiten verzoek
 Geachte 5.1.2e

Hierbij stuur ik u het recall report met betrekking tot de recall Irbesartan 150 mg en 300 mg, begonnen op 12 juli 2021, welke inmiddels toch nog eerder is afgerond dan verwacht.

Ik hoop u zo voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

buiten verzoek

buiten verzoek

Office: 5.1.2e
Tel: 5.1.2e

buiten verzoek

?

From: 5.1.2e
Sent: Friday, 1 October 2021 09:20
To: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>
Subject: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e buiten verzoek
 Geachte 5.1.2e

Wij hebben van verschillende klanten vernomen dat ze meer tijd nodig hebben voor de afronding van de recall. 1 groothandel had aangegeven dat ze, ondanks extra mankracht, eind oktober hun recall kunnen afronden.

Zodra deze gereed is, zullen wij spoedig daarna de recallrapportage afronden en met u delen.

Ik hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

buiten verzoek

Office: 5.1.2e
Tel: 5.1.2e

buiten verzoek

?

From: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>
Sent: Friday, 1 October 2021 07:44
To: 5.1.2e
Subject: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk 5.1.2e

CAUTION: This email originated from outside of the company. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte 5.1.2e
 Graag informeer ik of de recallrapportage al gereed is.
 Met vriendelijke groet,
 5.1.2e

IGJ

5.1.2e
Van: 5.1.2e <5.1.2e@igi.nl>

Verzonden: dinsdag 6 juli 2021 15:48

Aan: 5.1.2e 5.1.2e buiten verzoek
Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e buiten verzoek
 Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor uw respons.
 Wij begrijpen uw redenatie dat de kans klein is dat de batches nog in de markt aanwezig zijn. Echter, het valt niet voor 100% uit te sluiten. Daarom willen we het zekere voor het onzekere nemen en alle batches die nog binnen houdbaarheid zijn opnemen in de recall.
 Ik zal uw naam doorgeven. Heel erg bedankt dat u deel wilt nemen aan de gezamenlijke brief.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

buiten verzoek

5.1.2e

5.1.2e

From: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

Sent: Tuesday, 6 July 2021 10:33

To: 5.1.2e

Subject: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: buiten verzoek

Importance: High

CAUTION: This email originated from outside of the company. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte 5.1.2e

IGJ heeft in overleg met het CBG en VWS besloten dat alle batches sartanen waarin API verwerkt zit met een azide-tetrazole gehalte boven de TTC, van de markt teruggeroepen moeten worden. De exacte planning wordt nog op beleidsniveau vastgesteld, maar ik wil u graag alvast informeren over de concept planning.

Na een inventarisatie op de markt is gebleken dat er voldoende alternatieven beschikbaar zijn waardoor er geen tekort van sartanen (als productgroep) zal optreden. Uiteraard wordt de beschikbaarheid ook na de recall nog nauwlettend gemonitord. Er is besloten voor recall op patientniveau, omdat dit in lijn is met eerdere terugroepacties van verontreinigingen. Dit heeft uiteraard veel impact op apotheek en patiënt. We zorgen voor een duidelijke communicatie richting stakeholders.

Volgens onze meest recente gegevens betreft het de volgende batches (binnen expiry date):

Irbesartan

buiten verzoek

Mochten er batches zijn die niet in dit overzicht zijn opgenomen, maar wel boven de TTC uitkomen, dan dienen deze ook te worden toegevoegd. We adviseren u ook om batches toe te recallen waarvan de resultaten nog niet bekend zijn. Gebaseerd op de huidige gegevens is onze inschatting dat dit een beperkt aantal batches betreft. Hiermee wordt voorkomen dat op een later moment blijkt dat er opnieuw batches moeten worden teruggeroepen. Er zijn meerdere registratiehouders die batches zullen recallen. Het heeft onze grootste voorkeur dat apotheken slechts 1 recallbrief ontvangen voor alle betrokken producten. Bij een eerdere zeer grote recall is ook voor deze aanpak gekozen en de ervaring laat weten dat dit een zeer werkbaar aanpak was. Zie hiervoor [Ranitidine recallbrief | Publicatie | Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd \(igj.nl\)](#). Wilt u per ommekeer laten weten of u bereid bent deel te nemen aan een gezamenlijke recallbrief en of ik uw naam mag delen met de andere registratiehouders?

De recallbrief dient uiterlijk 13 juli verstuurd te worden. Op deze manier ontvangen apothekers nog voor het weekeinde en voor de vakantie de recallbrief. Deze dag zullen wij ook een bericht op onze website plaatsen.

Bijgevoegd vindt u de template voor de brief. We verzoeken u de afgestemde recallbrief uiterlijk 12 juli te retourneren voor review. U kunt intussen voorbereidingen treffen over het versturen van de brief. De Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen is geïnformeerd over deze recall en zal de oranje-hand-enveloppen direct beschikbaar stellen.

Ik zal u uiterlijk donderdagochtend informeren over de definitieve planning. Heeft u nog vragen, stel ze gerust.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

Verzonden: dinsdag 22 juni 2021 17:05

Aan: buiten verzoek

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor uw respons.

Op dit moment hebben we geen verdere vragen. We houden u op de hoogte van het vervolg.

Groet,

5.1.2e

Van: buiten verzoek

Verzonden: dinsdag 22 juni 2021 16:09

Aan: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

CC: 5.1.2e

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk

buiten verzoek

Geachte 5.1.2e

Hieronder vindt u uitleg op uw vragen.

- Wanneer denkt u dat er batches in Nederland op de markt komen volgens het aangepaste productieproces?

Het onderzoek naar de root-cause van azido-tetrazol-onzuiverheid in Irbesartan en de bijbehorende CAPA zijn er nog niet afgerond, maar ik kan bevestigen dat de werkzame bestanddelen van alle batches van de Irbesartan worden getest op azido- onzuiverheden en dat de resultaten vóór gebruik bij de vervaardiging van geneesmiddelen onder de TTC moeten zijn.

- Hoeveel % (schatting) van de batches voor de Nederlandse markt is getest?

100% van de API-batches die worden gebruikt in geneesmiddelen voor de Nederlandse markt is getest op azido-tetrazol- bijgevoegd vindt u het overzicht.

- Hoeveel % (schatting) van de batches komt boven de TTC uit?

API batches die gebruikt zijn in Irbesartan voor de Nederlandse markt zijn getest en deze batches overschrijden de limieten berekend met TTC, ongeveer ver zie bijgevoegd vindt u het overzicht.

- Welke uitdagingen zijn er op dit moment? Een algemene bedrijven zonder details voldoet.

Er zijn geen specifieke uitdagingen voor Irbesartan producten in Nederland.

- Hoe groot schat u de kans in op tekorten 1) nu er geen batches > TTC mogen worden vrijgegeven en 2) als er mogelijk een recall zal plaatsvinden voor batches > TTC? NB: de mogelijkheid voor recall is nu ter bespreking binnen IGJ/CBG.

Er wordt geen impact op de voorraadbeschikbaarheid verwacht, aangezien er geen voorraad beschikbaar is van de drie betrokken batches. Al het resterende voorraad is geproduceerd met werkzame bestanddelen met een onzuiverheidsniveau van azido-tetrazol dat lager was dan de limiet die werd berekend met behulp van TTC.

Hopend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groeten,

buiten verzoek

E: 5.1.2e 1.2e

T: 5.1.2e

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

Verzonden: donderdag 17 juni 2021 16:08

Aan: 5.1.2e

CC: buiten verzoek

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

CAUTION: This email originated from outside of the company. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte 5.1.2e

Inmiddels is bekend dat de impurity positief getest is op de Ames test. Daarom wordt de TTC limiet aangehouden, wat ook gecommuniceerd is in een brief van de CMDh.

We zouden graag willen weten wat de actuele stand van zaken is:

- Wanneer denkt u dat er batches in Nederland op de markt komen volgens het aangepaste productieproces?

Het onderzoek naar de root-cause van azido-tetrazol-onzuiverheid in Irbesartan en de bijbehorende CAPA zijn er nog niet afgerond, maar ik kan bevestigen dat de werkzame bestanddelen van alle batches van de Irbesartan worden getest op azido- onzuiverheden en dat de resultaten vóór gebruik bij de vervaardiging van geneesmiddelen onder de TTC moeten zijn.

- Hoeveel % (schatting) van de batches voor de Nederlandse markt is getest?

100% van de API-batches die worden gebruikt in geneesmiddelen voor de Nederlandse markt zijn getest op azido-tetrazol zie bijgevoegde spreadsheet

- Hoeveel % (schatting) van de batches komt boven de TTC uit?

API batches die gebruikt zijn in Irbesartan voor de Nederlandse markt zijn getest en deze batches overschrijden de limieten berekend met TTC, ongeveer ver zie bijgevoegde spreadsheet

- Welke uitdagingen zijn er op dit moment? Een algemene bedrijven zonder details voldoet.

Er zijn geen specifieke uitdagingen voor Irbesartan producten in Nederland

- Hoe groot schat u de kans in op tekorten 1) nu er geen batches > TTC mogen worden vrijgegeven en 2) als er mogelijk een recall zal plaatsvinden voor batches > TTC? NB: de mogelijkheid voor recall is nu ter bespreking binnen IGJ/CBG.

Er wordt geen impact op de voorraadbeschikbaarheid verwacht, aangezien er geen voorraad overblijft van de betrokken batches. Alle resterende voorraad zijn geproduceerd met werkzame bestanddelen met een onzuiverheidsniveau van azido- tetrazol dat lager was dan de limiet die werd berekend met behulp van TTC.

Graag ontvangen wij uiterlijk dinsdag 22 juni een reactie. Bij voorbaat dank.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

Verzonden: donderdag 18 februari 2021 14:04

Aan: 5.1.2e

CC: buiten verzoek

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Hartelijk dank voor deze informatie.

Er zijn op dit moment geen marktacties nodig voor batches > 5.0 ppm impurity in de API. De resultaten van de AMES test zijn ook nog niet bekend. Ik zal u informeren als er vanuit onze kant meer informatie is.

Met vriendelijke groet,

5.1.2e

IGJ

5.1.2e

Van: 5.1.2e buiten verzoek

Verzonden: woensdag 17 februari 2021 13:38

Aan: 5.1.2e @igi.nl>

buiten verzoek

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

Geachte 5.1.2e

Op verzoek van ons hoofdkantoor willen wij u een Azido-Impurity boven de tijdelijke limiet van 5 ppm mededelen voor Irbesartan tabletten 300 mg,

30blijst.

De gemeten Azido-impurity heeft impact op een batch die in Nederland op de markt is gezet. Er is geen voorraad meer van deze batch in ons magazijn.

De laatste levering van deze batch was op [buiten verzoek]

buiten verzoek

Bijgevoegd vindt u de nieuwe testresultaten van in totaal [buiten verzoek]

batches gemeten op Azido-impurity.

Hopend u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groeten,

buiten verzoek

5.1.2e

T: 5.1.2e



Van: 5.1.2e 5.1.2e @igi.nl>

Verzonden: vrijdag 22 januari 2021 14:13

Aan: buiten verzoek

Onderwerp: RE: Irbesartan; Melding met meldingskenmerk: 5.1.2e

CAUTION: This email originated from outside of the company. Do not click links or open attachments unless you recognize the sender and know the content is safe.

Geachte mijnheer/mevrouw,
Hartelijk dank voor uw melding.

Op dit moment hanteren IGJ en andere Europese inspectiediensten een limiet van 5 ppm. Dit is een tijdelijke limiet die mogelijk heroverwogen wordt als er meer duidelijkheid is over de mutageniteit van de impurity. Momenteel worden er op Europees niveau al 2 Ames-testen uitgevoerd. De resultaten daarvan zullen wij beoordelen. De uitkomst daarvan zal leidend zijn voor alle sartanproducten met de azide-tetrazole impurity. Het is daarom niet per se nodig dat [buiten verzoek] eigen Ames-test uitvoert.

De Azide-cyano impurity is voor ons nieuw. Gezien een resultaat < LOD zien we hierover geen zorgen.

Heeft u de resultaten met de EMA gedeeld? Als u wilt, kunnen wij dat doen.

5.1.2a

Met vriendelijke groet,

5.1.2e
5.1.2e

Afdeling Farmaceutische Producten
Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van VWS

Stadsplateau 1 | 3521 AZ | Utrecht
Postbus 2518 | 6401 DA | Heerlen

M 5.1.2e

5.1.2e @igi.nl

www.igi.nl

Twitter: @IGJnl

Bekijk het verhaal van IGJ: [Gezond vertrouwen](#)

Van: 5.1.2e @formdesk.com>

Verzonden: woensdag 20 januari 2021 11:32

Aan: 5.1.2e @igi.nl

Onderwerp: Melding met meldingskenmerk: buiten verzoek

Geachte medewerker van IGJ,

Bij het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten is zojuist een melding ingediend.

Type melding: 7B. Kwaliteitsdefect voor geneesmiddel met handelsvergunning, geen tekort verwacht

buiten verzoek

Datum en tijd van indienen: 20-01-2021 11:31

Hieronder ziet u een samenvatting van de meest relevante meldingsgegevens.

Het complete meldformulier en de (eventueel) geuploadte bestanden vindt u in de bijlage.

Over het geneesmiddel:

Naam geneesmiddel (productnaam): Irbesartan [buiten verzoek] 300 mg, tabletten

buiten verzoek

Sterkte: 300mg

Farmaceutische vorm: Tablet

buiten verzoek

Contactpersoon en contactgegevens van de firma:

buiten verzoek

Met vriendelijke groet,

Het Meldpunt geneesmiddeltekorten en -defecten

Voor vragen en contact kunt u ons bereiken via het algemene contactpunt van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd



Telefoon: 5 1 20
E-mail: 5 1 20 iggi.nl

This email message and any attachments are for the exclusive use of the intended addressee(s). This message may contain confidential, privileged and/or proprietary information, and unauthorized review, use or distribution by persons other than the intended addressee(s) is strictly prohibited and may be unlawful. Unintended transmission does not waive any privilege including attorney-client, attorney work product or claims to confidentiality. If you received this email in error or it was forwarded from recipients who received it in error, please contact me by return message and immediately destroy all electronic, paper and other versions of this message.

buiten verzoek and its affiliates and subsidiaries are fully committed to protecting the information relating to identified or identifiable natural persons ("Personal Data") that we process.

This Privacy Notice describes our collection, use, disclosure, and retention of Personal Data in relation to our websites, apps, services, and platforms, and your use of them, our marketing and provision of products and services, our interactions with you in-person, by calling us, or by mail, and otherwise during the operation of our business. The Notice also explains the ways in which you may, under applicable laws, be able to control our processing of your Personal Data and exercise other rights. This Notice does not apply to Personal Data of members of our workforce in the context of that relationship.

To exercise your rights or make a request concerning the processing of your Personal Data, you may contact us by emailing us at [buiten verzoek](mailto:buiten.verzoek@iggi.nl).
Thank you.

 Please think before you print.  [View in other languages.](#)

Sent: Thur 10/1/2020 3:24:13 PM

Subject: FW: URGENT - EDQM Irbesartan Impurity Request for Information 30-09-2020

5.1.1c,5.1.2a

Dear 5.1.2e

With reference to the below communication received from EDQM to 5.1.1c,5.1.2a we have the following clarification statement. This statement is of course without prejudice to the below communication received from EDQM.

5.1.1c,5.1.2a started working on an improved manufacturing process for Irbesartan in the year 2014. During laboratory development batches impurities profile evaluation, we observed an unknown peak which was identified as Irbesartan azide 5.1.1c

This is the mutagenic impurity highlighted by EDQM in current communication.

As this impurity has a structural alert for toxicity in the form of Alkyl azide structure and there is a possibility of formation, it was decided to subject this impurity to an AMES test in line with OECD guidance and accordingly devise a control.

The AMES test was carried out in an approved GLP lab and the study was completed by April 2015.

The conclusion of the report is that the impurity was found to be non-mutagenic, hence no controls were deemed necessary to be devised in line with ICH M7 guidance.

A copy of the AMES test report is provided herewith, attached with the communication.

Impurity COA and chemical name is available on page 38 of the report

Kind regards

5.1.2e

5.1.1c,5.1.2a,5.1.2e

5.1.2e

5.1.2e

From 5.1.2e 5.1.2e

Sent: Wednesday, 30 September, 2020, 6:03 pm

To: 5.1.2e

Subject: URGENT - EDQM Irbesartan Impurity Request for Information (5.1.2e 30-09-2020

*** This email has reached your inbox from external network domain (outside of 5.1.1c,5.1.2a) ***

Dear 5.1.2e contact,

We are writing to you as the contact for a CEP for **IRBESARTAN** to request that you address the potential for the presence of azido impurities in the irbesartan manufactured and supplied using this CEP.

EDQM has been informed of the presence of the impurity 5-(4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2yl)-1H-tetrazole, 5.1.2e in sources of the drug substance **IRBESARTAN**. This impurity has been reported as Ames positive and hence mutagenic.

We therefore request that you address the potential for the presence of this impurity, 5.1.2e and **any other** potential mutagenic azido-compounds that could be formed due to the use and presence of azide (such as, but not limited to, 4'-(azidomethyl)-[1,1'-biphenyl]-2-carbonitrile, 5.1.2e

A risk assessment which addresses the potential for formation of these impurities in your substance should be provided. The investigation should not be limited to the chemistry (and its mechanism) foreseen by the process but extended to all the operations of your manufacturing process. The impact operations and manufacturing practices can have on any risk of formation, building up (which is potentially a critical point considering recovery of materials) and consequent presence of these impurities in the final API should be well understood and addressed, supported by batch data. A complete risk assessment with corrective actions, including a control strategy, as needed, is expected.

Note: The TTC concept described in ICH M7 may be used as a basis for acceptable exposure limits.

You are requested to provide an initial assessment if there is a potential for these impurities in your substance 3007440 acknowledgment of receipt for this request **by close of business on 2nd October 2020** and the responses to the above questions **within 2 weeks** of this request (that is **by close of business on 14th October 2020**).

If you have addressed this issue already in your submitted documentation, you are requested to provide references to where the information can be found.

When submitting your response to this request, please provide both a Module 1 with a response letter which should describe the questions/responses (including any supporting information) and a Module 3 with updated CTD sections for all sections of the dossier affected by the questions/responses. The response should be submitted via the CESP.

Regards

5.1.2e

To reach us, we invite you to contact us electronically. EDQM agents, present on site or teleworking, have access to their electronic mail and will continue to respond to your requests. You can also contact us via [HelpDesk](#)

[Stay connected with the EDQM](#)



Confidentiality Notice: this e-mail and any attached files may contain confidential information that is intended only for the addressee(s). If you are not the intended recipient, you are hereby notified that any disclosure, copying, distribution, or reliance upon the contents of this e-mail (including any attached files) is strictly prohibited. Anyone who receives this message in error should notify the sender immediately by using the reply function and then permanently delete this e-mail (including any attached files). Thank you.