



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Reaktionen auf den Sartan-Vorfall durch das
europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung“

verfasst von / submitted by

Mag. pharm. Markus Korty

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2021 / Vienna 2021

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement /
Pharmaceutical Quality Management

Betreut von / Supervisor:

Mag. Dr. Andreas Mayrhofer

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst für die ausgezeichnete Organisation und Durchführung des Universitätslehrganges „Pharmazeutisches Qualitätsmanagement“ bei Herrn Univ. Prof. Mag. Dr. Martin Kratzel und bei Frau Mag. Dr. Elisabeth Wurzer bedanken.

Ein besonderer Dank gilt auch Herrn Mag. Dr. Andreas Mayrhofer für die Bereitschaft zur Betreuung dieser Masterarbeit und die vielen nützlichen Anregungen und Informationen zu diesem Thema.

Abschließend möchte ich mich natürlich auch bei meiner Frau Mirjam Korty, M.Sc. sowie bei meiner Familie für die aufgebrachte Geduld und Unterstützung bedanken.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Graz, 18. Februar 2021

Markus Korty

Zusammenfassung

Bei Sartanen handelt es sich um eine Gruppe von Arzneistoffen, die zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankheiten eingesetzt werden. Zu diesen Krankheiten zählt unter anderem Bluthochdruck, die eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung ist. Im Sommer 2018 wurden Verunreinigungen in einzelnen Chargen von Sartanen nachgewiesen. Dabei hat es sich um die N-Nitrosamine, N-Nitrosodimethylamin und N-Nitrosodiethylamin, gehandelt. In Tierversuchen wurde diesen Verbindungen eine stark kanzerogene Wirkung nachgewiesen, die auch beim Menschen als wahrscheinlich krebserregend gilt. Zunächst stand nur ein chinesischer Wirkstoffhersteller mit dem Wirkstoff Valsartan im Mittelpunkt, jedoch stellte sich relativ schnell heraus, dass weitere Sartane und auch andere Hersteller davon betroffen sind.

Ziel dieser vorliegenden Masterarbeit war es, herauszufinden, wie das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung auf diese Vorfälle reagiert hat und welche Maßnahmen gesetzt wurden. Das Netzwerk besteht dabei aus der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), damit verbunden auch die Europäische Kommission, die zuständigen nationalen Behörden im europäischen Wirtschaftsraum und das European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) des Council of Europe.

Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten hat bei der Anwendung von Arzneimitteln oberste Priorität. Aus diesem Grund hat das Netzwerk auch unverzüglich mit Maßnahmen zum Schutz der Anwenderinnen und Anwender reagiert. Es wurden sowohl kurzfristige als auch langfristige Maßnahmen gesetzt. Zunächst wurde der Einsatz betroffener Wirkstoffchargen verboten und auf Apothekenebene chargenbezogene Rückrufe durchgeführt. In weiterer Folge wurden auch Produktionsstätten inspiziert und betroffene CEPs suspendiert. Zusätzlich wurde bei allen Sartanen ein Risikobewertungsverfahren durchgeführt. Ebenfalls wurde bei allen chemisch synthetischen Arzneimitteln ein Risikobewertungsverfahren gestartet. Aufgrund dieser Untersuchungen wurden für eine zweijährige Übergangsfrist Grenzwerte festgelegt sowie bestehende Leitlinien und Monographien überarbeitet, um ähnliche Vorfälle in der Zukunft zu vermeiden.

Abstract

Sartans are a group of drugs that are used to treat cardiovascular diseases, including hypertension which is one of the most common diseases. In summer 2018, the national competent authorities in the European Economic Area became aware of the presence of nitrosamines, N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and N-Nitrosodiethylamine (NDEA), in valsartan from one Chinese manufacturer. Subsequently other sartans from more API manufacturers were implicated. Nitrosamines are classified as a probable human carcinogen. The aim of this master thesis was to find out how the European medicines regulatory network reacted to these incidents and which measures were taken. The members of the network are the European Commission, the European Medicines Agency (EMA), national competent authorities in the European Economic Area and the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). The health and safety of patients take top priority when using medicines. For this reason, the network reacted immediately with measures to protect patients and the quality of medicines. The network considered both short-term and long-term measures. First, affected batches were quarantined and national authorities, initiated batch-related recalls from pharmacies. In addition, the manufacturing sites were inspected and affected CEPs were suspended. Also, a review for all sartans and later for all drugs with chemically synthesized substances has been carried out. Based on these investigations, limits were set to apply for a two-year transition period. Existing guidelines and monographs were revised in order to avoid similar incidents in the future.

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	ZIELSETZUNG DER ARBEIT	2
1.2	AUFBAU DER ARBEIT	2
2	METHODEN	3
3	SARTANE	4
3.1	INDIKATION	4
3.2	WIRKMECHANISMUS	5
3.3	STRUKTUR	6
3.4	WIRKSTOFFE	6
4	VERUNREINIGUNGEN	9
4.1	VERUNREINIGUNGEN IN WIRKSTOFFEN	10
4.2	VERUNREINIGUNGEN IN FERTIGPRODUKTEN	11
5	N-NITROSAMINE	13
5.1	TOXIKOLOGIE	14
5.2	STRUKTUR	15
5.3	ENTSTEHUNG	16
5.4	CHEMISCHE VERBINDUNGEN	18
5.5	ANALYTISCHE METHODEN ZUM NACHWEIS VON NITROSAMINEN	21
6	ENTDECKUNG UND MÖGLICHE URSACHEN	22
6.1	ZEITLICHER ABLAUF DER ENTDECKUNG VON N-NITROSAMINEN IN SARTANEN	22
6.2	MÖGLICHE URSACHEN FÜR DAS VORHANDENSEIN VON N-NITROSAMINEN IN SARTANEN	23
6.2.1	<i>Synthese von Sartanen mit einem Tetrazolring</i>	24
6.2.2	<i>Bildung von N-Nitrosaminen in Sartanen</i>	25
6.2.3	<i>N-Nitrosamine und Nitrite in Wasser</i>	26
6.2.4	<i>N-Nitrosamine und Nitrite in Lösungsmitteln, Reagenzien und Katalysatoren</i>	27
6.2.5	<i>Abbauprozesse der Wirkstoffe und Primärverpackungen</i>	27
7	ALLGEMEINE MAßNAHMEN ZUR VERHINDERUNG VON VERUNREINIGUNGEN	28
8	REAKTIONEN DES EUROPÄISCHEN NETZWERKS FÜR ARZNEIMITTELREGULIERUNG	31
8.1	REAKTIONEN DER EMA	32
8.1.1	<i>GMP Inspektionen</i>	33
8.1.2	<i>Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG</i>	34
8.1.3	<i>Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004</i>	36
8.2	REAKTIONEN DER NATIONALEN BEHÖRDEN	37
8.2.1	<i>Chargenrückruf</i>	37
8.2.2	<i>Kommunikation mit der Öffentlichkeit</i>	38
8.2.3	<i>Abwicklung der Risikobewertungsverfahren</i>	38

8.3	REAKTIONEN DER EDQM	39
8.3.1	<i>CEP – Kontrollen und Suspendierungen</i>	39
8.3.2	<i>Maßnahmen des Europäischen Arzneibuchs</i>	40
8.3.3	<i>Entwicklung von Testmethoden und einer Stichprobenstrategie</i>	42
9	N-NITROSAMINE IN WEITEREN ARZNEIMITTELN	43
9.1	RANITIDIN	44
9.2	METFORMIN	44
10	VORKOMMEN VON N-NITROSAMINEN IN LEBENSMITTELN	45
11	DER SARTAN-VORFALL IM VERGLEICH ZUM HEPARIN-SKANDAL	46
12	FAZIT	48
13	VERZEICHNISSE	49
13.1	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	49
13.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	51
13.3	LITERATURVERZEICHNIS	52

1 Einleitung

Seit den 1980er Jahren werden N-Nitrosamine von der Internationalen Agentur für Krebsforschung als wahrscheinlich krebserregend für den Menschen eingestuft. Diese Einstufung wird auch vom International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) geteilt. Obwohl diese Verbindungen in niedrigen Mengen auch in Lebensmitteln, Wasser oder der Luft vorhanden sind, war das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen bis 2018 nicht bekannt. Aus diesem Grund wurden sie auch nicht in den Qualitätsteilen der Dossiers als Verunreinigungen berücksichtigt.^{1,2}

Im Sommer 2018 wurde das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung auf das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Arzneimitteln mit dem Wirkstoff Valsartan aufmerksam gemacht. Diese Meldung führte zu mehreren EU-weiten Maßnahmen und Untersuchungen. Dabei wurden sowohl kurzfristige als auch langfristige Maßnahmen gesetzt. Es wurden unverzüglich chargenbezogene Rückrufe auf Apothekenebene durchgeführt und ein Verbot für die Verwendung betroffener Valsartan-Chargen ausgesprochen. Zulassungsinhaber von Arzneimitteln mit Sartanen wurden außerdem dazu aufgefordert, ihre Produkte auf N-Nitrosamine zu testen. Zusätzlich zu den sofortigen Maßnahmen wurden auch Untersuchungen zur Ursachenidentifizierung durchgeführt, bei denen sich herausstellte, dass es sich vermutlich um prozessbedingte Verunreinigungen handelt. Es konnte jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass Kontaminationen aus anderen Quellen wie z.B. kontaminierte Geräte dafür verantwortlich waren. Diese Erkenntnisse und die Tatsache, dass möglicherweise noch weitere Wirkstoffe von diesem Vorfall betroffen sein könnten, stellte die Europäische Union (EU) vor eine Reihe schwieriger Herausforderungen.

1.1 Zielsetzung der Arbeit

Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten hat bei der Anwendung von Arzneimitteln oberste Priorität. Das Vorhandensein von Verunreinigungen in Arzneimitteln kann bereits in kleinsten Mengen die Gesundheit der Patientinnen und Patienten gefährden. Aus diesem Grund werden Arzneimittel durch die entsprechenden Behörden reguliert und kontrolliert.

Ziel dieser Masterarbeit ist es, herauszufinden, wie das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung auf diese Vorfälle reagiert hat. Welche Maßnahmen zur Lösung dieser Ereignisse wurden durch die Arzneimittelbehörden getroffen und welche Regulierungen und Vorschriften sind in Planung, damit sich derartige Vorfälle nicht wiederholen. Das Netzwerk umfasst dabei die Europäische Arzneimittelagentur (EMA), damit verbunden auch die Europäische Kommission, die zuständigen nationalen Behörden im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) und die European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) des Europarates.

1.2 Aufbau der Arbeit

Um einen Überblick über die Reaktionen und Maßnahmen der europäischen Institutionen zu geben, wird im ersten Kapitel auf die vorgefallenen Ereignisse sowie auf die Zielsetzung dieser Arbeit eingegangen. In Kapitel zwei werden die Methoden, die zur Ausarbeitung dieser Masterarbeit verwendet wurden, beschrieben. In den Kapiteln drei bis fünf werden die Sartane, Verunreinigungen im Allgemeinen und die N-Nitrosamine genauer beschrieben. Kapitel sechs befasst sich mit der Entdeckung und den möglichen Ursachen für das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen. Die allgemeine Kontrolle von Verunreinigungen in Arzneimitteln wird in Kapitel sieben beschrieben. Die Reaktionen der einzelnen Institutionen in Europa und welche Maßnahmen sie auf diese Vorfälle gesetzt haben, wird in Kapitel acht behandelt. Dabei werden in Unterkapiteln die einzelnen Maßnahmen der EMA, des EDQM und die der nationalen Behörden auf den Sartan-Vorfall beschrieben. Zum Abschluss, in den Kapiteln neun, zehn und elf, werden die N-Nitrosamine in weiteren Arzneimitteln und das Vorkommen der N-Nitrosamine in Lebensmitteln beschrieben, sowie ein Vergleich zum Heparin Skandal von 2008 gezogen.

2 Methoden

Die verwendeten Methoden zur Erstellung dieser Master-These haben sich ausschließlich auf Literaturrecherche beschränkt. Um die Fragen zu beantworten, wie das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung auf die mit Nitrosaminen verunreinigten Arzneimittel reagiert hat, wurde zuerst eine allgemeine Internetrecherche durchgeführt. Dabei wurden in erster Linie wissenschaftliche Veröffentlichungen der österreichischen Gesundheitsbehörde, der Europäischen Arzneimittelagentur und die des Europäischen Arzneibuchs als Quellen herangezogen. Darüber hinaus wurden für die Anfertigung dieser Arbeit auch die Ergebnisse, diverser wissenschaftlicher Suchmaschinen wie Google Scholar und Pubmed benutzt. Die entsprechenden Publikationen und Studien wurden analysiert und für die Erstellung dieser Arbeit verwendet.

3 Sartane

Bei Sartanen, auch bekannt als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder AT₁-Blocker, handelt es sich um eine Gruppe von Arzneistoffen, die zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Krankheiten eingesetzt werden. Zu diesen Krankheiten zählt Bluthochdruck, eine der häufigsten chronischen Erkrankungen der Allgemeinbevölkerung. Zusätzlich können Sartane ebenfalls für die Behandlung von Nierenerkrankungen eingesetzt werden.³

In der Regel werden Sartane in Form von Tabletten oder Filmtabletten produziert und somit oral eingenommen. Aufgrund ihrer Indikationen werden Sartane täglich eingenommen und sehr häufig auch als Dauermedikation eingesetzt. Sartane können sowohl als Monopräparate vorliegen oder aber auch als Kombinationspräparate, kombiniert mit Calciumkanalblockern oder einem Diuretikum. Als Calciumkanalblocker kommt dabei Amlodipin zum Einsatz und als Diuretikum Hydrochlorothiazid.^{3,4}

Alle zwei Jahre wird von der WHO (World Health Organisation) eine Liste mit den unentbehrlichen Arzneimitteln publiziert. Auf dieser Liste befinden sich mit Losartan und Telmisartan auch zwei Wirkstoffe der Sartane. Losartan wird dabei als Monopräparat angeführt und Telmisartan in Kombination mit Amlodipin oder Hydrochlorothiazid.⁵

3.1 Indikation

Therapeutisch sind alle AT₁-Blocker aufgrund ihrer gefäßerweiternden Wirkung bei essentieller Hypertonie (Bluthochdruck) indiziert. Die einzelnen Verbindungen kommen dabei in unterschiedlichen Dosen zum Einsatz. Einige der Sartane werden auch bei einer Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie zur Reduktion eines Schlaganfallrisikos eingesetzt. Im Falle einer Unverträglichkeit von Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) können bestimmte Sartane auch zur Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt werden. Ebenfalls werden manche Sartane zur Behandlung von Nierenerkrankungen bei Patientinnen und Patienten mit Bluthochdruck und Typ-2-Diabetes, die mit einer Proteinurie von über 0,5 g pro Tag einhergeht, eingesetzt.⁶⁻¹²

3.2 Wirkmechanismus

Sartane sind eine Gruppe von Wirkstoffen, die genauso wie ACE-Hemmer in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS-System) eingreifen. Im Gegensatz zu den ACE-Hemmern wirken die Sartane jedoch nicht durch Hemmung des Angiotensin Converting Enzyms, sondern durch selektiven Antagonismus am AT_1 -Rezeptor. Aus diesem Grund werden sie auch Angiotensin-Rezeptor-Blocker, kurz ARB, genannt. Während ACE-Hemmer die Umwandlung von Angiotensin I zu Angiotensin II verhindern, greifen die Sartane erst später in die Wirkungskaskade ein und verhindern die Bindung von Angiotensin II an den AT_1 -Rezeptor. Die Wirkung von Angiotensin II wird über zwei Rezeptortypen vermittelt, den AT_1 und AT_2 Rezeptor. Die Stimulation am AT_1 -Rezeptor bewirkt hingegen eine Vasokonstriktion und eine Proliferation. Die Stimulation des AT_2 -Rezeptors bewirkt eine Proliferationshemmung und Vasodilatation. Folglich sind Sartane durch ihren selektiven Antagonismus am AT_1 -Rezeptor und der damit verbundenen blutdrucksenkenden Wirkung therapeutisch äußerst wertvoll.^{3,13}

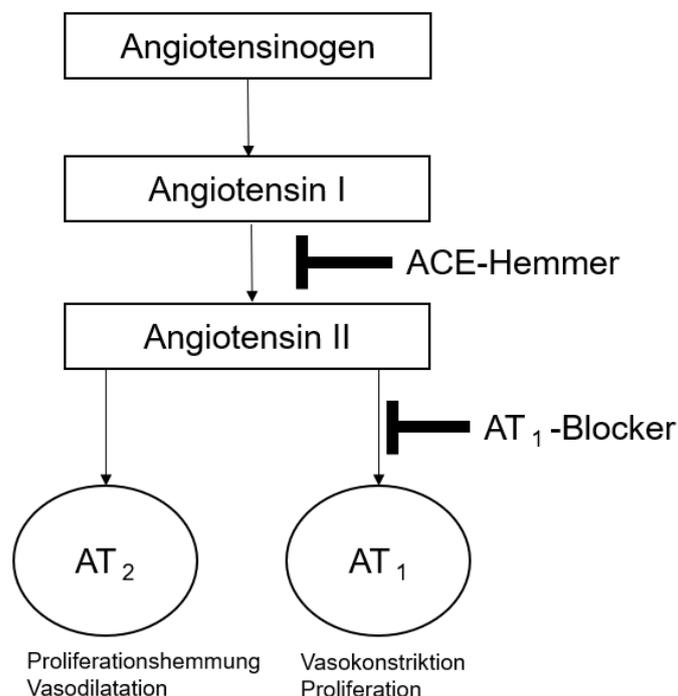


Abb. 1: Wirkungsmechanismus AT_1 -Blocker

3.3 Struktur

Alle Sartane besitzen weitgehend eine ähnliche Struktur. Typische Strukturelemente sind dabei Heterozyklen wie ein Tetrazol oder Imidazol, ein Biphenyl und eine Carbonsäure.

Einige Verbindungen sind Prodrugs und werden pharmakologisch erst durch eine Umwandlung im Körper aktiviert. Zu diesen Prodrugs zählen z.B. Losartan und Candesartancilexetil.^{3,4}

3.4 Wirkstoffe

Als erster Wirkstoff der Sartane wurde 1995 Losartan in den USA zugelassen. Später folgten weitere Verbindungen, wobei es sich um Weiterentwicklungen der ursprünglichen Verbindung Losartan handelt. Aus diesem Grund wirken alle Sartane pharmakodynamisch sehr ähnlich und unterscheiden sich nur im Hinblick auf ihre Pharmakokinetik.^{3,13}

Nachfolgende Strukturen werden therapeutisch eingesetzt:

Losartan:

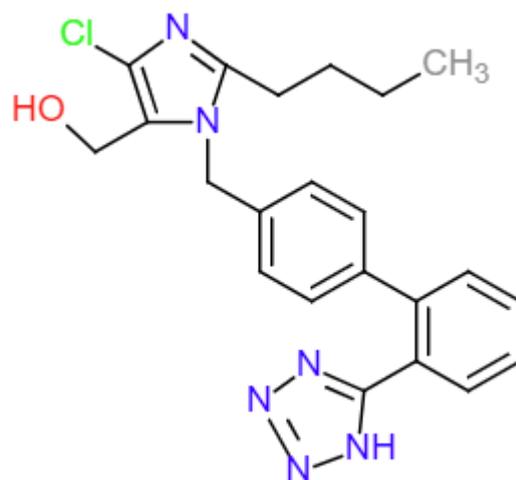


Abb. 2: Strukturformel Losartan

Irbesartan:

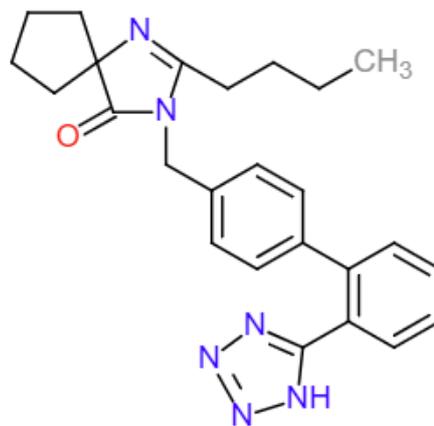


Abb. 3: Strukturformel Irbesartan

Candesartancilexetil:

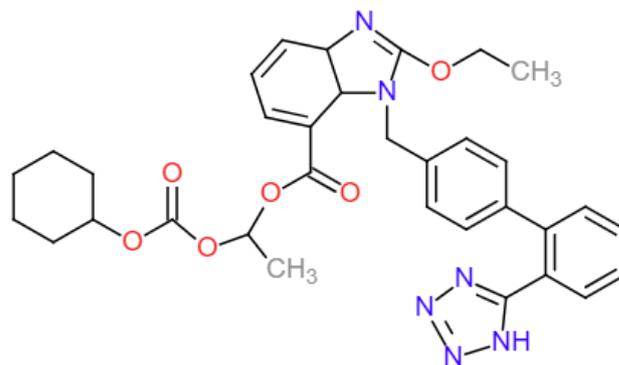


Abb. 4: Strukturformel Candesartancilexetil

Valsartan:

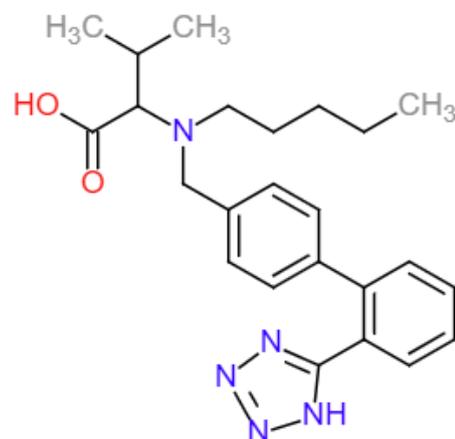


Abb. 5: Strukturformel Valsartan

4 Verunreinigungen

Bei Verunreinigungen in Arzneimitteln handelt es sich um unerwünschte Substanzen, die entweder durch kontaminierte Wirkstoffe und/oder Hilfsstoffe in das Arzneimittel eingeschleppt werden. Es ist aber auch möglich, dass sich bei der Formulierung des Fertigproduktes, sowie beim Alterungsprozess von Wirkstoff oder Fertigprodukt, Verunreinigungen bilden. Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit, dass sich Verunreinigungen aus dem Verpackungsmaterial lösen. Es gibt somit mehrere Möglichkeiten, wie Verunreinigungen in Arzneimitteln entstehen können.¹⁴

Das Europäische Arzneibuch definiert Verunreinigungen in der Monographie „Kontrolle von Verunreinigungen in Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung folgendermaßen“: *„Jeder Bestandteil in einer Substanz zur pharmazeutischen Verwendung, mit Ausnahme der chemischen Verbindung, die als Substanz definiert ist“* (Europäisches Arzneibuch, Monographie 5.10)¹⁵. Diese unerwünschten Verunreinigungen können schon in kleinsten Mengen Einfluss auf die Wirksamkeit und somit auch auf die Sicherheit des Arzneimittels nehmen. Aus diesem Grund ist es für die regulatorischen Behörden von großer Bedeutung, Verunreinigungen zu identifizieren, zu quantifizieren und gegebenenfalls Grenzen festzulegen. In den verschiedenen internationalen Arzneibüchern, wie auch im Europäischen Arzneibuch, sind in den Monographien zu Wirkstoffen und Fertigprodukten Grenzwerte für Verunreinigungen angegeben. Darüber hinaus hat auch die ICH unterschiedliche Leitlinien bezüglich Verunreinigungen veröffentlicht. Allgemein betrachtet gibt es zwei Arten von Verunreinigungen in Arzneimitteln und zwar Verunreinigungen, die im Zusammenhang mit dem Wirkstoff stehen, und Verunreinigungen, die während der Formulierung und/oder beim Alterungsprozess entstehen. Die ICH hat für beide Arten von Verunreinigungen eine Leitlinie herausgegeben. Dabei handelt es sich um die Leitlinien Q3A Impurities in New Drug Substances und Q3B Impurities in New Drug Products.^{14,16–18}

4.1 Verunreinigungen in Wirkstoffen

Nach ICH werden Verunreinigungen, die auf den Wirkstoff zurückzuführen sind, folgendermaßen klassifiziert:

- Organische Verunreinigungen
- Anorganische Verunreinigungen
- Lösungsmittelreste

Organische Verunreinigungen können während des Herstellungsprozess sowie während der Lagerung entstehen. Dabei kann es sich um bekannte oder unbekannte, sowie flüchtige oder nicht flüchtige Verunreinigungen handeln. Zu den organischen Verunreinigungen zählen: Ausgangsmaterialien, Nebenprodukte, Zwischenprodukte, Abbauprodukte, Reagenzien, Liganden und Katalysatoren. Die häufigsten Verunreinigungen, die in Wirkstoffen identifiziert werden sind Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte. Obwohl die Endprodukte immer gereinigt (z.B. umkristallisiert und mit Lösungsmitteln gewaschen) werden, besteht trotzdem die Gefahr, dass Spuren der Ausgangsmaterialien oder Zwischenprodukte zurückbleiben. Ebenfalls eine häufige Ursache für organische Verunreinigungen sind Synthesenebenprodukte. Eine weitere Möglichkeit, die für das Auftreten von organischen Verunreinigungen verantwortlich sein kann, sind sogenannte Abbauprodukte. Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Möglichkeiten kommt es eher selten zu Verunreinigungen aufgrund von Reagenzien, Liganden oder Katalysatoren. Natürlich können in einem Wirkstoff mehrere oder alle der oben genannten Verunreinigungen simultan vorhanden sein.^{14,16,19}

Anorganische Verunreinigungen können ebenfalls im Herstellungsverfahren entstehen und sind normalerweise bekannt. Dabei kann es sich wie bei den organischen Verunreinigungen um Reagenzien, Liganden und Katalysatoren handeln. Das Auftreten dieser Verunreinigungen ist jedoch sehr gering. Des Weiteren zählen Schwermetalle und andere Materialien, wie z.B. Hilfsmittel für Filter, zu den anorganischen Verunreinigungen.^{14,16,19}

Lösungsmittel sind Flüssigkeiten, die während des Herstellungsprozesses zur Herstellung von Lösungen und Suspensionen verwendet werden. Es ist sehr schwierig diese Flüssigkeiten wieder vollständig zu entfernen, selbst nach einer Aufreinigung des Produktes können Lösungsmittelrückstände zurückbleiben. Aus diesem Grund sollten Lösungsmittel mit bekannter toxischer Wirkung vermieden werden. Hinsichtlich ihres Risikos werden Lösungsmittel in drei Klassen eingeteilt. Lösungsmittel der Klasse I sollten vermieden werden, da sie unter anderem eine kanzerogene Wirkung aufweisen. Bei Lösungsmitteln der Klasse II, sollten aufgrund ihrer inhärenten Toxizität festgesetzte Limits eingehalten werden. Bei den Klasse III Lösungsmittel handelt es sich um Lösungsmittel mit einer geringen toxischen Wirkung.^{14,16,20}

4.2 Verunreinigungen in Fertigprodukten

Abgesehen von Verunreinigungen, die auf den Wirkstoff zurückzuführen sind, können auch bei Arzneimitteln bzw. während der Formulierung von Arzneimitteln Verunreinigungen entstehen. Diese können durch den Alterungsprozess in Form von Abbauprodukten entstehen oder aber auch als Reaktionsprodukt infolge einer Reaktion zwischen den Wirkstoffen und Hilfsstoffen. Bei Kombinationspräparaten ist es auch möglich, dass es zu Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Wirkstoffen kommt. Eine weitere Möglichkeit, die für die Entstehung von Verunreinigungen verantwortlich sein kann, ist eine mögliche Reaktion zwischen dem Arzneimittel und seinem Behältnis. Gemäß der ICH Richtlinie Q3B(R2) gibt es unterschiedliche Grenzwerte für die Meldung, Identifizierung und Qualifizierung von Verunreinigungen in Arzneimitteln. Die Grenzwerte sind abhängig von der täglich einzunehmenden Dosis des Arzneimittels. Eine Identifizierung von Verunreinigungen unter 0,10% ist nach dieser Richtlinie nicht notwendig, außer es ist anzunehmen, dass die Verunreinigung eine ungewöhnliche Wirkung aufzeigt oder toxisch ist. Dieser Grenzwert bezieht sich auf eine maximale tägliche Dosis von < 2 Gramm. Diese Grenzwerte werden auch durch die Allgemeine Monographie „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“ des Europäischen Arzneibuchs vorgeschrieben.^{17,19,21}

Beim Alterungsprozess kann es zu einem Wirkungsverlust kommen, im schlimmsten Fall aber auch zur Entstehung von toxischen Abbauprodukten. Einen entscheidenden Faktor nimmt dabei auch die galenische Form des Arzneimittels

ein. Bestimmte Arzneimittel können z.B. als flüssige Arzneiform wesentlich instabiler als in fester Arzneiform sein. Zusätzlich können gegenseitige Interaktionen zu einem Wirkungsverlust führen oder aber auch im schlimmsten Fall zur Entstehung von toxischen Verunreinigungen. Des Weiteren kann auch das Vorhandensein bestimmter funktioneller Gruppen den Abbau von Arzneimitteln beeinflussen. So kommt es z.B. bei Verbindungen, die eine Estergruppe besitzen, sehr häufig zu einer Hydrolyse oder bei Verbindungen mit einem aromatischen Ring zu einem oxidativen Abbau. Es besteht auch das Risiko einer photolytischen Spaltung durch elektromagnetische Strahlung in Form von Licht. Dies betrifft sowohl die Herstellung als auch die spätere Lagerung. Einige Verbindungen sind gegenüber einer Photooxidation sehr labil und es kann zur Bildung radikalischer Zwischenprodukte kommen.^{14,17,22-24}

Für Verunreinigungen, die sich während der Formulierung bilden, kann auch die angewandte Herstellungsmethode verantwortlich sein. Ebenfalls können äußere Einflüsse wie z.B. Temperatur, Feuchtigkeit oder wie bereits erwähnt UV-Strahlung auf die Bildung von Verunreinigungen mitwirken. Bei Arzneimitteln, die sehr labil gegenüber Hitze sind, kann der Abbau aufgrund von zu hohen Temperaturen unter anderem zu einem Wirkungsverlust führen. Bei hygroskopischen Produkten, die in fester galenischer Form vorliegen, kann Feuchtigkeit für die Bildung von Verunreinigungen verantwortlich sein.^{14,17}

5 N-Nitrosamine

Bei N-Nitrosaminen handelt es sich um eine Gruppe von organisch-chemischen Verbindungen, die sich von sekundären Aminen ableiten. Hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften sind sie stabile organische Verbindungen, die entweder als destillierbare Flüssigkeiten oder als kristalline Feststoffe isoliert werden können. Eine übliche physikalische Eigenschaft von N-Nitrosaminen ist, die durch Hitze induzierte, relativ leichte Spaltung der N-NO Bindung. Dafür werden jedoch hohe Temperaturen zwischen 400 °C und 500 °C benötigt. Da sie auch für photolytische Abbauprozesse anfällig sind, sollte die Photostabilität bei der Entwicklung und Validierung von Analysemethoden berücksichtigt werden. Aufgrund ihres großen Dipolmomentes sind sie in organischen Lösungsmitteln leicht löslich und auch teilweise in wässrigen Medien. Umso größer und weniger polar die Alkylsubstituenten sind, desto weniger löslich sind sie in Wasser. Dies spielt vor allem eine entscheidende Rolle bei der Überlegung, wie man N-Nitrosamine durch wässrige Aufarbeitung aus den Reaktionsgemischen entfernen kann. N-Nitrosamine können durch verschiedene organische Synthesen Transformationen eingehen. Sie sind starke Lewis-Säuren sowie Akzeptoren für Wasserstoffbrückenbindungen. Unter sauren Bedingungen kann es auch zu einer Denitrosierung kommen, wodurch sekundäre Amine und Salpetrige Säure entstehen. N-Nitrosamine können auch weiter zu N-Nitraminen oxidieren oder in Gegenwart von Salzsäure durch eine photolytische Umlagerung zu Amidoximen umgewandelt werden. Nach einer Metallierung in α -Position können die N-Nitrosamine alkyliert und acyliert werden, um die entsprechenden Addukte zu bilden. Es wurde in-vitro festgestellt, dass α -Hydroxy-N-Nitrosamine äußerst reaktiv sind und in wässrigen Lösungen bei physiologischen pH-Werten Halbwertszeiten von Sekunden besitzen.^{1,25,26}

5.1 Toxikologie

Es wurden bereits mehr als 300 N-Nitrosamine identifiziert, die in Tierversuchen eine karzinogene Wirkung aufweisen. N-Nitrosamine gelten auch als potenziell karzinogen für den Menschen. Verbindungen mit einer solchen Wirkung können unabhängig von ihrer Herkunft durch eine Vielzahl von verschiedenen Mechanismen DNA-Schäden verursachen. Zu diesen Mechanismen zählen z.B. die kovalente Bindung von Karzinogenen an die DNA oder durch Karzinogene verursachte Doppelstrangbrüche. Durch Exposition solcher Verbindungen kann es aufgrund nachfolgender Reparaturmechanismen zu Veränderungen der DNA-Sequenzen kommen und somit zu einer Mutation. Diese Mutationen können zusätzlich zu den genetischen Faktoren verantwortlich für das Auslösen von Krebserkrankungen sein.^{26,27}

Karzinogene können in zwei Kategorien eingeteilt werden, und zwar in jene, die eine metabolische Aktivierung oder molekulare Modifikation benötigen, um eine DNA-Schädigung zu induzieren, und jene, die keine Aktivierung benötigen. Karzinogene, die keine Aktivierung benötigen, können aufgrund ihrer elektrophilen Gruppe direkt mit DNA und anderen zellulären Komponente interagieren. Diese elektrophilen Gruppen weisen eine inhärente Reaktivität auf, die es ihnen ermöglicht mit Stickstoff- und Sauerstoffatomen zu negativ geladenen zellulären Makromolekülen zu interagieren und eine molekulare Modifikation zu induzieren. Die Veränderung der DNA-Basen führt je nach Art der Karzinogene zu einer Störung des genetischen Materials und zur Bildung von DNA-Addukten. Durch ein Versagen der DNA-Reparaturmechanismen können DNA-Läsionen an Tochterzellen vererbt werden, was wiederum zur Anhäufung von DNA-Schäden führt und möglicherweise zur Entwicklung von Krebserkrankungen.^{28,29}

Indirekt wirkende Karzinogene sind relativ unreaktive Ausgangsverbindungen. Diese erfordern typischerweise eine Bioaktivierung in der Wirtszelle, um sie in krebserzeugende Metaboliten oder reaktive Zwischenprodukte umzuwandeln. Dies geschieht häufig durch Stoffwechselreaktionen, die aus einer oder zwei Phasen bestehen können. Phase I Reaktionen umfassen Oxidationen, Reduktionen oder Hydrolyse, wobei hauptsächlich das Enzym Cytochrom P450 in unterschiedlichen Funktionen beteiligt ist. Diese Enzyme haben die Fähigkeit, Karzinogene unabhängig

oder in Konjugation mit Phase II Enzymen, wie z.B. Sulfotransferasen oder N-Acetyltransferase, zu aktivieren.³⁰⁻³²

N-Nitrosamine umfassen eine große, vielfältige Gruppe von Verbindungen, die durch verschiedene Kombinationen von Aminen und funktionellen Gruppen mit einem Stickstoffatom gebildet werden können. Einige N-Nitrosamine sind als direkt wirkende Karzinogene bekannt, wie sie z.B. in Lebensmitteln gebildet werden können und infolge an Speiseröhrenkrebs oder Magenkrebs beteiligt sein können. Im Gegensatz dazu gibt es aber auch N-Nitrosamine, die zuvor aktiviert werden müssen und somit zu den indirekt wirkenden Karzinogenen zählen, wie z.B. einige N-Nitrosamine im Tabakrauch.^{33,34}

Die karzinogene Wirkung der N-Nitrosamine die in Sartanen gefunden wurden beruht auf der Tatsache, dass sie nach einer metabolischen Aktivierung durch Cytochrom P450 mit den Basenpaaren der DNA reagieren können. Dabei bilden sich instabile α -Hydroxymethyl-N-Nitrosamine, die schlussendlich stark kanzerogene Alkyl- oder Aryldiazonium-Ionen ergeben.³⁵⁻³⁷

5.2 Struktur

N-Nitrosamine sind, chemisch betrachtet, Verbindungen, die als funktionelle Gruppe eine Nitrosogruppe aufweisen.

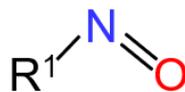


Abb. 9: Strukturformel Nitrosogruppe

Dabei unterscheidet man C-Nitrosoverbindungen ($R^1R^2R^3C-N=O$) und N-Nitrosoverbindungen ($R^1R^2N-N=O$). Bei den C-Nitrosoverbindungen ist die funktionelle Nitrosogruppe an ein Kohlenstoffatom gebunden und bei den N-Nitrosoverbindungen an ein Stickstoffatom. Bei beiden handelt es sich um hoch reaktive Verbindungen, die sich jedoch erheblich im Hinblick auf ihre chemischen und toxikologischen

Eigenschaften unterscheiden. Vertreter der N-Nitrosoverbindungen sind unter anderem N-Nitrosamine, N-Nitrosamide und die N-Nitrosoharnstoffe.^{3,38}

N-Nitrosamine sind Amine, die eine Nitrosogruppe am Stickstoffatom besitzen. Nur mit zwei Alkyl- oder Arylgruppen am Stickstoffatom sind sie auch stabil. Ein wesentliches Merkmal ist die hydrophile N-N=O Gruppierung, weil sie dadurch in Wasser und anderen polaren Lösungsmitteln löslich sind. Zusammengefasst besitzen N-Nitrosamine eine allgemeine Strukturformel $R^1R^2N-N=O$, wobei die Reste entweder Alkyl- oder Arylgruppen sein können.^{3,38}

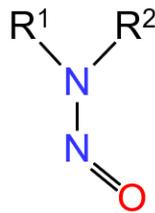


Abb. 10: Grundstruktur N-Nitrosamine

5.3 Entstehung

N-Nitrosamine können unter bestimmten Reaktionsbedingungen aus Aminen und Nitrosierungsmitteln gebildet werden. Bei Nitrosierungsmitteln handelt es sich im Allgemeinen um oxidierte stickstoffhaltige Verbindungen (NO_x). Diese NO_x Verbindungen besitzen unterschiedliche Reaktivität und können, abhängig vom pH-Wert des Reaktionsmediums oder des verwendeten Lösungsmittels, unterschiedlich mit Aminen reagieren. Bei einem niedrigen pH-Wert sind stärkere nitrosierende Agenzien vorhanden, das Amin ist aber protoniert und daher weniger reaktiv. Wodurch man schlussfolgern kann, dass effektive Bedingungen für eine Nitrosierung sowohl vom pH-Wert als auch von der Basizität des Amins abhängen. Salpetrige Säure bildet mit basischen Aminen Salze, die durch Erhitzen weiter zu N-Nitrosaminen reagieren können.^{1,36}

Es wird angenommen, dass der Mechanismus über verschiedene NO_x Verbindungen abläuft, die bevorzugt unter sauren Bedingungen gebildet werden. Im Fall von Sartanen wurden Natriumnitrit und Salpetrige Säure als wahrscheinliche

Nitrosierungsmittel, die für die Bildung von N-Nitrosaminen verantwortlich sind, identifiziert. Sowohl Natriumnitrat als auch Salpetrige Säure können während der Synthese entstehen.¹

Stickstoffmonoxid führt im Allgemeinen nicht zur Bildung von N-Nitrosaminen, obwohl einige Metalle und metallorganische Komplexe dazu fähig sind, die Nitrosierung unter Verwendung von Stickstoffmonoxid zu katalysieren. Dafür ist jedoch bekannt, dass andere NO_x Verbindungen Amine nitrosieren, wie z.B. Nitrit-Salze, Alkylnitrite oder Distickstofftetroxid (N₂O₄). Einige von ihnen sind als Reagenzien erhältlich, können sich aber auch während der Prozesse bilden wie z.B. beim Pökeln von Fleisch, beim Darren und Rösten von Malz vor dem Brauen oder eben bei chemischen Reaktionen. Es ist bekannt, dass einige Antioxidantien, wie die Ascorbinsäure, die Bildung von N-Nitrosaminen hemmen. Aus diesem Grund wird Ascorbinsäure auch Wurstwaren zugesetzt.¹

Primäre Amine reagieren leicht mit Nitriten, aber die Anwesenheit benachbarter Wasserstoffatome führt zu einer schnellen Umwandlung der NO_x Verbindungen in ein Diazoniumsalz. Aus diesem Grund gehört die Bildung von N-Nitrosamin-Verunreinigungen nicht zu den Hauptrisiken, wenn nur primäre Amine vorliegen. Bei sekundären Aminen wird der Weg zu Diazoniumsalzen durch die benachbarten Alkylgruppen blockiert. Sekundäre Amine und ihre Ammoniumsalze reagieren leicht mit Nitriten und bilden N-Nitrosamine. Dieser Prozess kann auch durch Aldehyde über eine Bildung von Iminiumionen katalysiert werden. Des Weiteren ist erwiesen, dass tertiäre Amine und ihre Ammoniumsalze direkt mit Nitriten reagieren und durch einen Dealkylierungsmechanismus N-Nitrosamine bilden. Wie bei Trimethylammoniumchlorid und Tetramethylammoniumchlorid gezeigt wurde, können auch quartäre Ammoniumsalze durch ähnliche Dealkylierungsreaktionen N-Nitrosamine bilden.¹

Es wurde auch noch eine Reihe alternativer Synthesen für die Entstehung von N-Nitrosaminen dokumentiert. Diese Synthesen beinhalten unter anderem die Verwendungen von Natriumnitroprussid, Trichlornitromethan, 2-Nitropropan oder Nitromethan. Einige dieser Verbindungen benötigen auch die Zugabe externer Oxidationsmittel. Mit Ausnahme von Nitromethan, einem gängigen Lösungsmittel und

Reagenz, scheint die Verwendung dieser Verbindungen zur Wirkstoffherstellung jedoch begrenzt zu sein. Das gemeinsame Merkmal dieser Methoden scheint in der oxidativen Freisetzung von den wiederum bereits bekannten Nitrosierungsmitteln wie Salpetrige Säure und NO_x-Verbindungen zu liegen. Diese reagieren nämlich wieder mit sekundären und tertiären Aminen zu N-Nitrosaminen.^{1,39}

5.4 Chemische Verbindungen

Wie bereits erwähnt sind bisher mehr als 300 verschiedene N-Nitrosamine identifiziert worden. Nachfolgend werden einige relevante Vertreter, inklusive der entsprechenden Reaktionen, die zur Bildung der jeweiligen N-Nitrosamine in Sartanen führen können, aufgezählt:

N-Nitrosodimethylamin (NDMA)

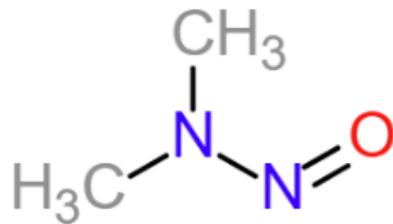


Abb. 11: Strukturformel NDMA

NDMA wird durch einen hydrolytischen und/oder thermischen Abbau von Dimethylformamid (DMF) zu Dimethylamin (DMA) und anschließender N-Nitrosierung gebildet.¹

N-Nitrosodiethylamin (NDEA)

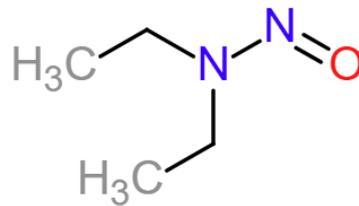


Abb. 12: Strukturformel NDEA

NDEA wird durch eine desalkylierende Nitrosierung des tertiären Amins Diisopropylethylamin (DIPEA) oder durch eine Hydrolyse des quartären Ammoniumsalzes Tetraethylammoniumchlorid (TEA HCl) zum tertiären Amin Triethylamin (TEA) und anschließender desalkylierender Nitrosierung gebildet.¹

N-Nitrosomethylphenylamin (NMPA)

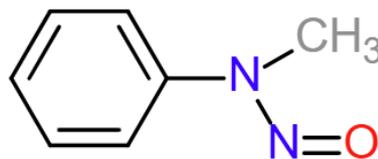


Abb. 13: Strukturformel NMPA

NMPA entsteht durch eine desalkylierende Nitrosierung des tertiären Amins N,N-Dimethylanilin.¹

N-Nitrosodiisopropylamin (DIPNA)

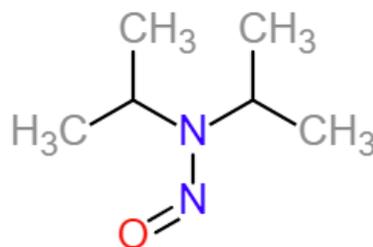


Abb. 14: Strukturformel DIPNA

NMPA entsteht durch eine desalkylierende Nitrosierung des tertiären Amins DIPEA.¹

N-Nitrosoethylisopropylamin (EIPNA)

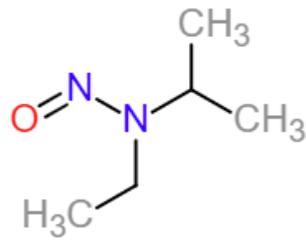


Abb. 15: Strukturformel EIPNA

EIPNA entsteht durch eine desalkylierende Nitrosierung des tertiären Amins DIPEA.¹

N-Nitroso-N-Methyl-4-Aminobuttersäure (NMBA)

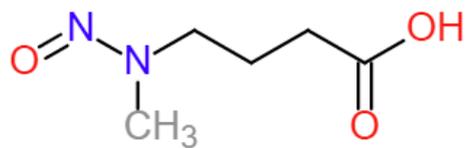


Abb. 16: Strukturformel NMBA

NMBA entsteht durch hydrolytischen und/oder thermischen Abbau von N-Methylpyrrolidon (NMP) zu 4-Methylaminobuttersäure (MBA), die als sekundäres Amin N-nitrosiert wird.¹

N-Nitrosodibutylamin (NDBA)

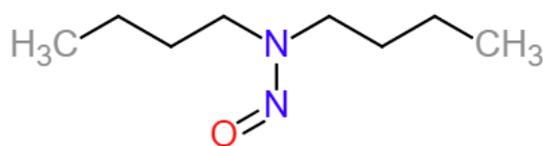


Abb. 17: Strukturformel NDBA

NDBA entsteht durch eine Nitrosierung des sekundären Amins Dibutylamin (DBA) und/oder einer desalkylierenden Nitrosierung eines tertiären Tributylamins (TBA).¹

5.5 Analytische Methoden zum Nachweis von Nitrosaminen

Im Gegensatz zu den routinemäßigen Prüfungen auf Verunreinigungen müssen die Prüfungen auf mutagene Verunreinigungen gemäß der ICH Leitlinie M7(R1) empfindlicher sein. Dies ist erforderlich, um auch bereits geringe Mengen mutagener Verbindungen nachweisen zu können. Dafür werden allerdings hochempfindliche und spezifische Geräte benötigt, wie z.B. Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, gekoppelt mit Massenspektrometrie (HPLC-MS), oder Gaschromatographie, gekoppelt mit Massenspektrometrie (GC-MS). Bei den beiden erwähnten Methoden handelt es sich um analytische Verfahren zur Auftrennung und Bestimmung von Verbindungen in komplexen Gemischen. Zuerst erfolgt eine chromatographische Auftrennung des Gemisches, gefolgt von der hochspezifischen Identifizierung und gegebenenfalls auch Quantifizierung mittels Massenspektrometrie. Bei einem chromatographischen Trennverfahren wird die zu untersuchende Substanz mit einem Laufmittel oder Gas (mobile Phase) durch eine Säule gepumpt, in der sich die stationäre Phase befindet. Dabei kommt es zu Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Bestandteilen der Probe und der stationären Phase. Aufgrund der unterschiedlich starken Wechselwirkungen erscheinen die einzelnen Bestandteile der Probe zu verschiedenen Zeiten (Retentionszeit) am Ende der Säule. Anschließend erfolgt die Identifizierung der Probenbestandteile mittels Massenspektrometrie. Dabei werden die zu untersuchenden Moleküle in eine Gasphase überführt und anschließend ionisiert. Nach Beschleunigung der Ionen durch ein elektrisches Feld werden die Ionen dem Analysator zugeführt. Der Analysator teilt sie nach ihrem Masse-zu-Ladungs-Verhältnis (m/z) auf.⁴⁰⁻⁴²

6 Entdeckung und mögliche Ursachen

Bis zu dem Vorfall im Sommer 2018 war das mögliche Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen nicht bekannt. Aus diesem Grund wurden die N-Nitrosamine als Verunreinigungen in Sartanen auch nicht berücksichtigt und konnten daher nicht durch Routineuntersuchungen festgestellt werden.^{1,2}

6.1 Zeitlicher Ablauf der Entdeckung von N-Nitrosaminen in Sartanen

Im Sommer 2018 wurde der Wirkstoffhersteller Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, von einem potentiellen Kunden über eine unerwartete Verunreinigung in dem Wirkstoff Valsartan informiert. Nach ersten Untersuchungen informierte Zhejiang Huahai Pharmaceuticals am 20. Juni 2018 seine Kunden über das Vorhandensein einer bisher unbekanntenen Verunreinigung mit möglicherweise genotoxischem Potential. In dieser Benachrichtigung forderte der Wirkstoffhersteller seine Kunden dazu auf, den Einsatz seines Wirkstoffes Valsartan unverzüglich einzustellen. Nach weiteren Untersuchungen wandte sich der Wirkstoffhersteller erneut an seine Kunden, mit der Information, dass es sich um die Verunreinigung NDMA handelt. Ebenfalls wurde bekanntgegeben, dass es sich vermutlich um eine prozessbedingte Verunreinigung handelt und die Herstellung in kurzer Zeit wieder aufgenommen wird. Als erste Behörde im EWR wurde die spanische Arzneimittelbehörde benachrichtigt. Diese wurde durch einen Kunden des Wirkstoffherstellers informiert. Die EMA wurde am 25. Juni 2018 durch die Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf die Verunreinigung aufmerksam gemacht. Daraufhin übernahm die EMA die koordinierende Rolle und informierte alle Gesundheitsbehörden des EWR. Zu diesem Zeitpunkt war noch wenig über das Ausmaß des Problems bzw. über den genauen NDMA Gehalt bekannt. In den darauffolgenden Wochen ist es zu weiteren Ereignissen gekommen. Das Vorhandensein von N-Nitrosaminen wurde bei weiteren Wirkstoffherstellern, die den Wirkstoff Valsartan herstellen, identifiziert. Die taiwanische Arzneimittelbehörde hat auch bei den Unternehmen Zhejiang Tianyu und Zhuhai Rundu Pharma, das N-Nitrosamin NDMA festgestellt. Zeitgleich bestätigte Zhejiang Huahai Pharmaceuticals auch das Vorhandensein eines zweiten N-Nitrosamins in einigen Valsartan-Chargen. Dabei hat

es sich um das N-Nitrosamin NDEA gehandelt. In weiterer Folge informierte die deutsche Gesundheitsbehörde die EU über das Vorhandensein von NDEA in Losartan, einer weiteren Verbindung dieser Wirkstoffklasse. Der betroffene Wirkstoffhersteller war in diesem Fall Hetero Labs. Das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung wurde zusätzlich von der EDQM über das Vorhandensein von NDEA in Irbesartan informiert, ebenfalls ein weiterer Vertreter der Sartane. Von dieser Aufdeckung war der Wirkstoffhersteller Aurobindo Pharma Limited betroffen.^{1,2}

6.2 Mögliche Ursachen für das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen

Zum Zeitpunkt der Identifizierung von N-Nitrosaminen in Sartanen konnte man noch nicht viel über den genauen Ursprung der N-Nitrosamine sagen. Um die weitere Bildung von N-Nitrosaminen zu verhindern, war es zunächst von großer Bedeutung die Ursache für die Entstehung zu identifizieren. Nach ersten Untersuchungen ist man davon ausgegangen, dass es sich um prozessbedingte Verunreinigungen handelt und N-Nitrosamine wie NDMA oder NDEA dann erzeugt werden, wenn sich Amine und Nitrosierungsmittel gleichzeitig in einem Herstellungsschritt befinden. Zusätzlich hat man festgestellt, dass die Synthese von Sartanen, die in ihrer Struktur einen Tetrazolring enthalten ein besonders hohes Risiko für die Bildung von N-Nitrosaminen besitzen. Des Weiteren ergaben die Untersuchungen auch, dass die Verwendung von recycelten Lösungsmitteln, Reagenzien oder Katalysatoren von Drittanbietern auch zu einer Kontamination mit N-Nitrosaminen führen kann. Ebenso können Verstöße gegen die GMP- (Good Manufacturing Practice) Anforderungen bei der Verwendung von Mehrzweckanlagen zu Kreuzkontaminationen führen. Diese Ergebnisse führten zu der Erkenntnis, dass mehrere Ursachen für das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen verantwortlich sein können.^{1,25}

6.2.1 Synthese von Sartanen mit einem Tetrazolring

Das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen, die einen Tetrazolring enthalten, ist größtenteils auf die Reagenzien, Lösungsmittel, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen zurückzuführen, die beim letzten Prozessschritt der Synthese des Tetrazolrings verwendet werden. Untersuchungen haben ergeben, dass vorwiegend folgende Lösungsmittel, Reagenzien und Katalysatoren eingesetzt wurden: Toluol, Xylol, DMF und NMP sowie entsprechende Lösungsmittelgemische.⁴³

Die in Position 5 substituierten 1H-Tetrazole, von denen bekannt ist, dass sie im Gleichgewicht zwischen der 1H- und der 2H-tautomeren Form vorliegen, können nach verschiedenen Verfahren synthetisiert werden. Eines dieser Verfahren ist die Reaktion organischer Nitrile mit anorganischen und metallorganischen Azidreagenzien über eine 1,3-Dipolare Cycloaddition. Um die Verwendung der toxischen und explosiven Stickstoffwasserstoffsäure zu vermeiden, werden häufig alternative Reagenzien oder Kombinationen aus alternativen Reagenzien und Katalysatoren eingesetzt. Häufig eingesetzte Alternativen für die Synthese von Tetrazolringen sind: Natriumazid, Tributylzinnazid, Triethylammoniumchlorid kombiniert mit Natriumazid, Tributylzinnchlorid kombiniert mit Natriumazid oder Zinkbromid kombiniert mit Natriumazid.^{43,44}

In den meisten Dossiers der Sartane sind für die Synthese des Tetrazolringes genotoxische Azidreagenzien dokumentiert. Um die Reaktion zu beschleunigen und das Gleichgewicht der Reaktion in Richtung des Produktes zu verschieben, werden Katalysatoren zugesetzt und Reagenzien im Überschuss eingesetzt. Die Reaktion wird dabei bei hohen Temperaturen in polaren aprotischen Lösungsmitteln, die einen hohen Siedepunkt besitzen, über mehrere Stunden durchgeführt.^{1,43}

Ein typischer Nachteil bei der Verwendung von Azidreagenzien besteht darin, dass für die Isolierung und Extraktion der Tetrazole eine hydrolytische Aufarbeitung unter sauren Bedingungen erforderlich ist und dabei gefährliche Salzsäure freigesetzt wird. Restmengen an Azid können durch Zugabe von Natriumnitrit zu gasförmigen Nebenprodukten wie Stickstoff und Distickstoffoxid zersetzt werden. Bei den meisten Verfahren zur Herstellung von Sartanen werden Azidreagenzien im Überschuss

verwendet. Aus diesem Grund verwenden die Hersteller mindestens die äquimolare Menge an Natriumnitrit in Bezug auf die verwendete Menge des Azidreagenzes, um eine vollständige Entfernung der gefährlichen Nebenprodukte sicherzustellen.^{45,46}

Grundsätzlich kann bei der Synthese von Sartanen das Quenching-Verfahren während der Cyclisierung, sowohl in Anwesenheit als auch in Abwesenheit von Wirkstoffen und Zwischenprodukten, durchgeführt werden. Das bedeutet, es kann vor oder nach der Phasentrennung von Flüssigkeiten bzw. nach der Trennung von Feststoffen aus der Mutterlauge durch Filtration durchgeführt werden. Quenching in der Gegenwart des Produktes, also vor dem Trennverfahren, erhöht die Prozesssicherheit, da jegliche Salzsäure entfernt wird. Bei dieser Methode kommt es allerdings zu einer Exposition von Wirkstoff und Zwischenlösungen mit Nitriten, wodurch sich die Gefahr für die Bildung von N-Nitrosaminen erhöht. Wird das Quenching-Verfahren erst nach dem Trennverfahren durchgeführt, kommt es zwar zu einer negativen Beeinflussung des Sicherheitsrisikos aufgrund der längeren Anwesenheit von Salzsäure, dafür können sich aber keine N-Nitrosamine durch Reaktion mit Wirkstoff und Zwischenprodukten bilden. Zusätzlich können auch verschiedene Verfahren zur Erhöhung der Gesamtausbeute wie z.B. die Rückextraktionen aus der Mutterlauge zu einer Kontamination mit N-Nitrosaminen, die während des Quenching-Verfahrens gebildet wurden, führen.¹

6.2.2 Bildung von N-Nitrosaminen in Sartanen

Wie bereits erwähnt haben Überprüfungen ergeben, dass die Bildung von N-Nitrosaminen in Sartanen auf die Reaktion von stickstoffhaltigen Verbindungen wie Natriumnitrit mit verschiedenen sekundären und tertiären Aminen zurückzuführen ist.

Dabei wurden zwei Hauptwege für die Bildung von N-Nitrosaminen identifiziert:

1. Hydrolytischer und/oder thermischer Abbau der Lösungsmittel DMF und NMP zu den sekundären Aminen DMA bzw. MBA gefolgt von einer N-Nitrosierung wodurch NDMA und NMBA entstehen.¹

2. Desalkylierende Nitrosierung der Reagenzien TEA, DIPEA und N,N-DMA wodurch NDEA, DIPNA, EIPNA und NMPA entstehen oder durch hydrolytische Dissoziation des Katalysators TEA-HCl und der damit verbundenen Bildung des tertiären Amins TEA das wiederum infolge einer desalkylierenden Nitrosierung zu NDEA weiterreagiert.¹

6.2.3 N-Nitrosamine und Nitrite in Wasser

Wenn N-Nitrosamine in Rohstoffen enthalten sind, die für die Herstellung von Fertigprodukten verwendet werden, besteht natürlich auch das Risiko, dass sie in weiterer Folge auch in den Fertigprodukten vorhanden sind. Das N-Nitrosamin NDMA kann z.B. im Trinkwasser vorkommen, da es als Nebenprodukt verschiedener industrieller Prozesse entstehen kann. Dazu zählen einige Verfahren, die zur Wasserdesinfektion angewendet werden. Zusätzlich kann NDMA aber auch als Verunreinigung durch bestimmte Pestizide im Trinkwasser entstehen. Ebenfalls kann das Vorhandensein von Nitriten in Rohstoffen für die Bildung von N-Nitrosaminen in Fertigprodukten verantwortlich sein. Der Grund dafür ist, dass Nitrite mit Reagenzien und vielen Lösungsmitteln, sowie mit den in Wirkstoffen häufig vorhandenen Aminen zu N-Nitrosaminen reagieren können. Aus diesem Grund werden von der WHO auch Grenzwerte für N-Nitrosamine, sowie Richtwerte für Nitrit im Trinkwasser festgelegt.⁴⁷⁻⁴⁹

Untersuchungen haben diese mögliche Ursache jedoch relativiert und sehen die N-Nitrosamine in Wasser als eher unwahrscheinliche Quelle für die Kontamination von Fertigprodukten an. Dieselben Untersuchungen haben auch ergeben, dass die vorhandenen Nitrite in Wasser ebenfalls eher unwahrscheinlich für die Kontaminationen verantwortlich sind, da bei diesen geringen Konzentrationen eine Nitrosierung von Aminen in Wirkstoffen nur sehr langsam verlaufen würde und optimale Bedingungen vorliegen müssten. Trotzdem können beide Varianten als mögliche Ursachen nicht gänzlich ausgeschlossen werden.¹

6.2.4 N-Nitrosamine und Nitrite in Lösungsmitteln, Reagenzien und Katalysatoren

Als mögliche Ursache für die Kontamination von Fertigprodukten wurden auch wiedergewonnene Lösungsmittel und Reagenzien identifiziert. Es ist üblich, dass Hersteller Materialien aus ihren Abfällen zurückgewinnen und in selben oder in anderen Prozessen wiederverwerten. Diese Praxis ist aus Umweltgründen wünschenswert und auch nach GMP zulässig, sofern der Rückgewinnungsprozess die entsprechenden Spezifikationen erfüllt und dies auch kontrolliert und dokumentiert wird. Die Verwertungsprozesse werden jedoch häufig an Drittunternehmen ausgelagert, die möglicherweise nicht vollständig über die Inhalte der Abfälle informiert sind. Infolge dessen wurde NDMA in DMA-Chargen und NDEA in Chargen von TEA festgestellt. Die Werte waren jedoch so gering, dass dies nicht als wahrscheinliche Ursache angesehen wird. Doch auch diese Möglichkeit kann nicht komplett ausgeschlossen werden.^{50,51}

6.2.5 Abbauprozesse der Wirkstoffe und Primärverpackungen

Als weitere Möglichkeiten für das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Fertigprodukten, wurden die Abbauprozesse der Wirkstoffe sowie das Lösen von Verunreinigungen aus der Primärverpackung identifiziert.^{1,52}

In vielen Hilfsstoffen, wie z.B. Lactose oder Povidon, sind Nitrate und Nitrite in sehr geringen Mengen enthalten. Bisher gab es allerdings keine Berichte über die Bildung von N-Nitrosaminen in Arzneimitteln, die auf Wechselwirkungen von Arzneimittelsubstanzen mit Nitraten und Nitriten aus Hilfsstoffen zurückzuführen sind.^{1,52}

In Bezug auf die Primärverpackung wurde festgestellt, dass N-Nitrosamine in Form von NDMA und NDEA aufgrund einer Reaktion zwischen der Nitrocellulose aus der Deckfolie und Aminen aus der Druckfarbe entstehen können. Die beobachteten Werte waren jedoch sehr gering. Zusätzlich konnte man das Problem durch einen Wechsel des Verpackungsmaterials bzw. durch eine Änderung der Zusammensetzung einfach lösen. Beide Möglichkeiten können zwar nicht komplett ausgeschlossen werden, allerdings ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine dieser beiden Quellen für die Kontamination verantwortlich ist.^{1,52}

7 Allgemeine Maßnahmen zur Verhinderung von Verunreinigungen

Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten hat oberste Priorität bei der Anwendung von Arzneimitteln. Um diese zu gewährleisten muss die Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und die Qualität eines Arzneimittels belegt werden. Aus diesem Grund ist die Zulassung von Arzneimitteln durch die Behörden reguliert. Eine behördliche Genehmigung zur Vermarktung eines industriell hergestellten Arzneimittels kann man rein national bei der entsprechenden Behörde beantragen oder aber auch für den gesamten EWR in Form eines zentralen oder dezentralen Zulassungsverfahrens über die EMA.^{53,54}

Seit dem Contergan-Skandal in den frühen 1960er Jahren wurden durch die europäischen Behörden viele neue und vor allem auch strengere Maßnahmen zum Schutz der Patientinnen und Patienten eingeführt. Eine dieser Maßnahmen verpflichtet die Zulassungsinhaber, die qualitative und die quantitative Zusammensetzung ihrer Produkte anzugeben. Die europäischen Behörden arbeiten auch mit internationalen Partnern zusammen, um Leitlinien zu entwickeln. Mit diesen Leitlinien soll sichergestellt werden, dass Unternehmen neue und vor allem auch weiterentwickelte Anforderungen an die Qualität von Arzneimitteln erfüllen. Einige dieser Leitlinien zur Erfüllung der Qualitätsstandards, wie z.B. die Q3A Impurities in New Drug Substances oder die Q3B Impurities in New Drug Products, werden vom ICH herausgegeben. Eine Leitlinie von besonderer Relevanz zur Bewertung und Kontrolle mutagener Verunreinigungen, wie z.B. die N-Nitrosamine, ist die ICH-Richtlinie M7(R1) Mutagenic Impurities.^{55,56}

Das 1964 erstmals veröffentlichte Europäische Arzneibuch ist eine Sammlung von mittlerweile fast 3000 Monographien. Diese Monographien beinhalten unter anderem rechtsverbindliche Standards für die Qualität von Arzneimitteln und deren Inhaltsstoffen, die in der EU und darüber hinaus rechtsgültig sind. Anforderungen an Verunreinigungen finden sich in den spezifischen Monographien und in der allgemeinen Monographie „Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung“, in der die Kontrolle verwandter Substanzen, mutagener Verunreinigungen, elementarer

Verunreinigungen, Lösungsmittel-Rückstände und anderer Parameter abgedeckt wird.⁵⁷

Die Anforderungen an Arzneimittel bezüglich der Qualität sind im österreichischen Arzneimittelgesetz (AMG) auch folgendermaßen geregelt:

„§4 (1) Es ist verboten, Arzneimittel oder Wirkstoffe herzustellen oder in Verkehr zu bringen, die in ihrer Qualität dem jeweiligen Stand der Wissenschaft nicht entsprechen. (2) Arzneimittel oder Wirkstoffe entsprechen in ihrer Qualität dem jeweiligen Stand der Wissenschaft insbesondere nicht, wenn sie

- 1 Den Qualitätsanforderungen des Arzneibuches im Sinne des §1 des Arzneibuchgesetzes 2012, oder den Qualitätsanforderungen des Arzneibuches einer anderen Vertragspartei des Europäischen Wirtschaftsraumes,*
- 2 Den Qualitätsanforderungen anderer Arzneibücher, deren Standard dem des Arzneibuches im Sinne des §1 Arzneibuchgesetzes 2012 gleichgehalten werden kann, sofern keine Normen nach Z 1 bestehen*
- 3 Sonstige hierfür bestehenden international anerkannten Mindestnormen, sofern keine Normen nach Z 1 und 2 bestehen, oder*
- 4 Den vom Hersteller selbst gemäß dem jeweiligen Stand der Wissenschaft festgelegten Normen, sofern keine Normen nach Z 1 bis 3 bestehen,*

*nicht entsprechen“ (Arzneimittelgesetz, 1983).*⁵⁸

Welche Informationen vom Zulassungsinhaber hinsichtlich der Qualität seiner Wirkstoffe im Dossier enthalten sein müssen, wird durch die Leitlinie „Guideline on the chemistry of Active Substances“ vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) geregelt. In Bezug auf Verunreinigungen sagt die Leitlinie aus, dass Informationen über Verunreinigungen und deren mögliche Verschleppungen bereitgestellt werden sollen. Dies schließt verwandte Substanzen, Lösungsmittel-Rückstände, elementare Verunreinigungen und Reagenzien sowie jene Verbindungen, die sich von den Reagenzien ableiten mit ein. Verwandte Substanzen, die als potentielle Verunreinigungen während der Synthese oder aufgrund eines Abbauprozesses entstehen können, sollen kurz beschrieben und diskutiert werden. Zusätzlich wird auch verlangt, dass Hinweise auf deren Ursprung angegeben werden. Des

Weiteren ist der Zulassungsinhaber dazu verpflichtet, mögliches mutagenes Potential der Verunreinigungen anzugeben. Darüber hinaus müssen Zulassungsinhaber mögliche Wege für die Abbauprozesse und die Analysemethoden inklusive Nachweisgrenze und Bestimmungsgrenze, die zum Nachweis der wahrscheinlichen Verunreinigungen und auch anderer Verunreinigungen, deren genaue Identität möglicherweise unbekannt ist, beschreiben. Zulassungsinhaber müssen auch eine Zusammenfassung von tatsächlichen Verunreinigungen, die in Probechargen ermittelt wurden, bereitstellen. In dieser Zusammenfassung werden die festgelegten Grenzwerte beschrieben, die auf Basis der Sicherheits- und Toxizitätsdaten festgelegt wurden.⁵⁹

Relevante Guidelines für die Kontrolle von Verunreinigungen in Arzneimitteln:

- Europäisches Arzneibuch - Substanzen zur pharmazeutischen Verwendung
- Guideline on the Chemistry of Active Substances
- Guideline on Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier
- ICH Q11 Development and Manufacture of Drug Substances
- ICH Q3A (R2) Impurities in New Drug Substances
- ICH Q3B (R2) Impurities in New Drug Products
- ICH Q3C (R6) Residual Solvents
- ICH Q3D (R1) Elemental Impurities
- ICH M7 (R1) Controlling Mutagenic Impurities
- ICH Q7 Good Manufacturing Practice for APIs
- ICH Q9 Quality Risk Management
- ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

8 Reaktionen des europäischen Netzwerks für Arzneimittelregulierung

Das europäische System für die Regulierung von Arzneimitteln beruht auf einer Partnerschaft der nationalen Arzneimittelbehörden, der Europäischen Kommission, der EMA und des EDQM. Ziel dieser Zusammenarbeit ist es, den Patientinnen und Patienten Zugang zu hochwertigen, wirksamen und sicheren Arzneimitteln in der EU zu ermöglichen. Die Gesetze in Europa sehen vor, dass der Zulassungsinhaber und/oder Hersteller unverzüglich nach Bekanntwerden eines Mangels die zuständigen Behörden darüber informiert. Die informierten Behörden ergreifen sofort Maßnahmen, um die Risiken für Patientinnen und Patienten zu bewerten und zu kontrollieren. Dabei müssen sie auch die für Inspektionen und Informationsaustausch festgelegten Verfahren befolgen.^{1,60}

In der Regel informiert das erste Mitglied, das Kenntnis von einem Qualitätsmangel erhalten hat, über das Schnellwarnsystem das gesamte Rapid Alert Network (RAN). Bei dem Schnellwarnsystem handelt es sich um ein behördeninternes Meldesystem für Qualitätsmängel und Fälschungen. Das RAN selbst besteht aus Experten der EMA sowie allen nationalen Behörden und koordiniert wichtige Maßnahmen in Bezug auf Qualitätsmängel in der gesamten EU. Wenn erste Untersuchungen ergeben, dass ein Qualitätsmangel erhebliche gesundheitliche Auswirkungen haben könnte, beruft die EMA zusätzlich das Incident Review Network (IRN) ein. Das IRN besteht ebenfalls aus Experten der EMA und den nationalen Behörden aber zusätzlich noch aus Vertretern der Europäischen Kommission. Dieses evaluiert weitere Maßnahmen zur Risikominimierung und Risikosteuerung sowie andere regulatorische Optionen. Darüber hinaus gibt es zu weiteren Kommunikationsaktivitäten und ob z.B. eine Überprüfung nach Artikel 20 oder 31 durchgeführt werden soll, Empfehlungen ab. Letztendlich verfügt das EU-Netzwerk über verschiedene Regulierungsoptionen, die über das Verbot der Verwendung von Wirkstoffen, Chargenrückrufe von Arzneimitteln auf Apotheken- oder Patientenebene bis hin zur Aussetzung oder Widerruf einer Zulassung reichen.^{60,61}

Als im Sommer 2018 bekannt wurde, dass Valsartan-Chargen des Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai Pharmaceuticals mit dem N-Nitrosamin NDMA kontaminiert sind, hat das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung sehr schnell darauf reagiert. Die erste große Herausforderung für das Netzwerk bestand darin, jene Arzneimittel zu identifizieren, für die bei der Herstellung kontaminierte Wirkstoffe verwendet wurden. In weiterer Folge musste auch geklärt werden, wie es zu diesen Verunreinigungen kommen konnte und wie hoch der tatsächliche Gehalt an N-Nitrosaminen ist. Nach ersten Überprüfungen wurden unverzüglich weitreichende Maßnahmen ergriffen, die dem Schutz der Patientinnen und Patienten sowie der Qualität der Arzneimittel dienen. Diese Maßnahmen umfassten unter anderem Arzneimittelrückrufe in der gesamten EU, das Verbot der Verwendung betroffener Wirkstoffe, Inspektionen der Herstellungsstandorte und eine EU-weite Überprüfung der sartanhaltigen Arzneimittel, u.a. auch durch eine Marktüberwachungsstudie durch das OMCL-Network (Official Medicines Control Laboratory). In weiterer Folge kam es zu Untersuchungen, bei der alle Zulassungsinhaber ihre Herstellverfahren überprüfen mussten. Ziel der EU war es, europaweit harmonisierte Maßnahmen zu setzen und gemeinsam auf diese Vorfälle zu reagieren.^{62,63}

8.1 Reaktionen der EMA

Die EMA hat sofort eine koordinierende Rolle auf europäischer Ebene eingenommen und unverzüglich Untersuchungen beauftragt. Erste Tests haben einen durchschnittlichen NDMA-Gehalt von 66 ppm (parts per million) in den betroffenen Valsartan-Chargen ergeben. Dieses Ergebnis führte zu sofortigen chargenbezogenen Rückrufen auf Apothekenebene, umgesetzt durch die nationalen Arzneimittelbehörden. Zusätzlich haben die Untersuchungen ergeben, dass es sich mit ziemlicher Sicherheit um prozessbedingte Verunreinigungen handelt. Aus diesem Grund wurden außerordentliche GMP Inspektionen an den betroffenen Herstellstandorten durchgeführt. Im weiteren Verlauf ist man zu dem Entschluss gekommen, ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EU durchzuführen. Aufgrund weiterer Erkenntnisse wurde ebenfalls ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 gestartet.^{1,64}

8.1.1 GMP Inspektionen

Die Gesetzgebung in der EU ermächtigt die zuständigen Behörden, Inspektionen an allen Produktionsstätten durchzuführen. Zusätzlich sind die Behörden auch befugt, die Räumlichkeiten der Zulassungsinhaber zu inspizieren. Die Inspektionen werden gemäß den von der Europäischen Kommission veröffentlichten Guidelines periodisch durchgeführt und sollen überprüfen und sicherstellen, dass die Hersteller alle gesetzlichen Anforderungen einhalten. Welche Unternehmen wie oft inspiziert werden ist davon abhängig, ob sich der Sitz des Unternehmens in der EU oder einem Drittstaat befindet und ob ein Unternehmen ein Fertigprodukt oder einen Wirkstoff herstellt. Fertigprodukthersteller werden unabhängig ihres Unternehmensitzes periodisch überprüft, Wirkstoffhersteller hingegen werden nur mit Sitz in der EU regelmäßig überprüft. Bei Wirkstoffherstellern aus Drittländern kommt es nur zu Inspektionen, wenn besondere Gründe für eine Nichteinhaltung der GMP Anforderungen vorliegen.⁵³

Bis Ende September 2018 hat die EMA in Kooperation mit der EDQM zwei anlassbezogene GMP Inspektionen durchgeführt. Grundlage für diese Entscheidung war der Verdacht, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um prozessbedingte Verunreinigungen handelt. Ziel dieser Inspektion war es herauszufinden, welche Prozessschritte für die Verunreinigungen verantwortlich sind und ob möglicherweise auch andere Sartane davon betroffen sein könnten. Des Weiteren wurde das Potential für Kreuzkontaminationen abgeklärt und überprüft, ob die Wirkstoffhersteller korrekt sowie im vollen Umfang an die Behörden berichtet haben. Als erstes wurde der Wirkstoffhersteller Zhejiang Huahai Pharmaceuticals inspiziert. Dabei wurden schwerwiegende Mängel festgestellt. Das Ergebnis war ein non-compliance Report, wodurch es den europäischen Zulassungsinhabern untersagt war, betroffene Wirkstoffe in ihren Produkten einzusetzen. Anschließend wurde der Standort verstärkt überwacht und die Korrekturmaßnahmen des Wirkstoffherstellers wurden regelmäßig durch die Behörden kontrolliert. Aus Sicherheitsgründen mussten Zulassungsinhaber nicht nur für den Wirkstoff Valsartan von Zhejiang Huahai Pharmaceuticals zusätzliche Tests durchführen, sondern auch für andere Wirkstoffe von diesem Wirkstoffhersteller.^{1,65}

8.1.2 Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Erste Untersuchungen haben einen durchschnittlichen NDMA-Wert von 66,5 ppm in den betroffenen Valsartan-Chargen des Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai Pharmaceuticals ergeben. Aufgrund dieser Datenlage hat auf europäischer Ebene eine Überprüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG stattgefunden. Diese wurde durch die Europäische Kommission veranlasst und vom CHMP durchgeführt. Das CHMP ist ein wissenschaftlicher Ausschuss der EMA und ist für Zulassung und Risikobewertung von Arzneimitteln in der EU verantwortlich. Vorsorglich wurden bereits zu Beginn alle valsartanhaltigen Arzneimittel in der EU überprüft und nicht nur die des Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. Als Reaktion auf die sich rasch entwickelnde Situation, erweiterte die EU in den kommenden Wochen den Umfang der laufenden Überprüfung nach Artikel 31. Diese Erweiterung inkludierte alle Sartane, bei denen das Risiko vorhanden war, mit N-Nitrosaminen verunreinigt zu sein.⁶⁶

Am 31. Jänner 2019 hat das CHMP die Überprüfung nach Artikel 31 abgeschlossen und veröffentlichte eine endgültige retrospektive Risikoeinschätzung. Diese ergab, dass bei 100.000 Patientinnen und Patienten in sechs Jahren bei täglicher Einnahme der höchsten Valsartan-Dosis es möglich wäre, dass bei 22 Patientinnen und Patienten eine zusätzliche Krebserkrankung, induziert durch NDMA, auftreten könnte. Ebenfalls hat die Überprüfung ergeben, dass das vorhandene NDEA in den betroffenen Arzneimitteln bei einer Einnahme über vier Jahren zu acht zusätzlichen Krebsfällen führen könnte.⁶⁷

Das Risiko, basierend auf dem Worst-Case-Szenario bezüglich der Einnahme von Valsartan und einer sehr konservativen Extrapolation aus Tierversuchen, wurde als sehr gering angesehen. Darüber hinaus wurden in der Mehrheit der Sartan-Arzneimittel keine N-Nitrosamine oder nur sehr geringe Konzentrationen nachgewiesen. In Bezug auf den Schutz der Gesundheit fand das CHMP daraufhin keinen Anlass zur Krebsvorsorge oder einer zusätzlichen Überwachung der Patientinnen und Patienten, die N-Nitrosaminen ausgesetzt waren.^{1,67}

Diese Einschätzung beruhte auf folgenden Fakten:

1. Das theoretische Risiko an Krebs zu erkranken war sehr gering und basierte selbst auf einem Worst-Case-Szenario.¹
2. Screening Methoden bergen selbst Risiken für die Patientinnen und Patienten.¹
3. Erhebliche Unsicherheit in Bezug auf die Organe oder Gewebe, welche davon überhaupt betroffen sein könnten.¹

Nachdem das CHMP die Risiken und in weiterer Folge auch die möglichen Quellen (siehe Kapitel 6) für die Verunreinigungen mit N-Nitrosaminen identifiziert hatte, wurden durch die EU weitere kurzfristige und langfristige Maßnahmen entwickelt. Für den Übergang von zwei Jahren, wurden von der Europäischen Kommission auf Empfehlung der EMA vorläufige Grenzwerte für NDMA und NDEA in Wirkstoffen festgelegt. Folgende Grenzwerte sind mit Hilfe der Leitlinie ICH M7 (R1) berechnet worden:⁶⁷

Wirkstoff	NDMA		NDEA	
	maximale tägliche Dosis (ng)	Limit (ppm)	maximale tägliche Dosis (ng)	Limit (ppm)
Candesartan	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartan	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartan	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartan	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartan	96,0	0,300	26,5	0,082

Dieser Beschluss wurde von der Europäischen Kommission am 2. April 2019 in Kraft gesetzt. Die vorübergehenden Grenzwerte wurden auch auf nationaler Ebene als Limit für chargenbezogene Rückrufe angewendet. Während dieser Übergangsfrist müssen die Zulassungsinhaber eine Risikobewertung durchführen und sicherstellen, dass eine Kontrollstrategie für die in ihren Fertigprodukten verwendeten Sartane vorhanden ist.^{1,68}

Als langfristige Maßnahme müssen die Zulassungsinhaber Änderungen an ihren Herstellungsprozessen vornehmen um die Kontamination mit N-Nitrosaminen zu minimieren. Nach der Übergangsfrist müssen strengere Grenzwerte (0,03 ppm) eingehalten werden.⁶⁸

8.1.3 Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004

Die Ergebnisse des durchgeführten Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG deuteten darauf hin, dass möglicherweise auch andere Wirkstoffe von einer Nitrosaminverunreinigung betroffen sein könnten. Diese Vermutung wurde in weiterer Folge bestätigt, da N-Nitrosamine auch in anderen Wirkstoffen identifiziert wurden. Aus diesem Grund wurde im September 2019 ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durch das CHMP gestartet. Im Zuge dieser Maßnahme wurden alle Zulassungsinhaber dazu aufgefordert, ihre Herstellverfahren zu überprüfen, um mögliche Risiken für Verunreinigungen mit N-Nitrosaminen zu erkennen und erforderlichenfalls auch zu minimieren. Betroffen von dieser Maßnahme sind alle Arzneimittel, die einen chemisch synthetisierten Wirkstoff enthalten und ausgewählte Biologika. Das Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) besteht aus drei aufeinanderfolgenden Schritten:⁶⁴

- Schritt 1 – Risikoevaluierung
- Schritt 2 – ggf. Testung
- Schritt 3 – ggf. Änderung der Zulassung

Zu Schritt zwei kommt es nur, wenn bei Schritt eins ein Risiko identifiziert wird.⁶⁴

8.2 Reaktionen der nationalen Behörden

Die nationalen Gesundheitsbehörden reagierten sofort mit Hinweisen an die Arzneimittelhersteller, die kontaminierten Wirkstoffchargen bis auf Weiteres für die Produktion nicht mehr einzusetzen. Zusätzlich wurden die bereits produzierten Fertigproduktchargen, in denen betroffene Wirkstoffchargen zum Einsatz gekommen sind, unter Quarantäne gestellt. In weitere Folge waren die nationalen Behörden für diverse Chargenrückrufe und für die Kommunikationen mit der Öffentlichkeit verantwortlich. Ebenso waren sie für die Umsetzung und Auswertung der Risikobewertungsverfahren zuständig.¹

8.2.1 Chargenrückruf

Erste Testgutachten der EMA haben, wie bereits erwähnt, einen durchschnittlichen NDMA Wert von 66,5 ppm identifiziert. Daraufhin haben die nationalen Arzneimittelbehörden geschlossen mit sofortigen chargenbezogenen Rückrufen auf Apothekenebene reagiert. Zuerst waren von dieser Maßnahme nur Arzneimittel mit dem Wirkstoff Valsartan des chinesischen Herstellers Zhejiang Huahai Pharmaceuticals betroffen. Im weiteren Verlauf wurden bekanntlich mehrere N-Nitrosamine in unterschiedlichen Sartanen sowie immer mehr davon betroffene Wirkstoffhersteller identifiziert. Aus diesem Grund mussten die zuständigen nationalen Behörden noch weitere chargenbezogene Rückrufe auf Apothekenebene durchführen. Die im Zuge des Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 31 erstellte Tabelle mit vorübergehenden Grenzwerten für Nitrosamine in Wirkstoffen wurde als Basis für weitere Arzneimittelrückrufe herangezogen.¹

In Österreich war für die Koordination und Durchführung der Rückrufe das BASG (Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen) mit Unterstützung der AGES-MEA (Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit - Bereich Medizinmarktaufsicht) verantwortlich. Alleine beim ersten Rückruf waren in Österreich zehn Unternehmen mit 56 vermarkteten Arzneimitteln und in Summe über 250 verschiedene Chargen betroffen. Das BASG veranlasste bis Ende 2018 noch zwei weitere chargenbezogene Arzneimittelrückrufe auf Apothekenebene. Entscheidend dabei

war die Identifizierung, welche Arzneimittel tatsächlich von den kontaminierten Wirkstoffen betroffen waren, um auch nur diese vom Markt zurückzurufen. Die Grundvoraussetzung für eine schnelle Identifizierung war eine enge Zusammenarbeit zwischen dem BASG und den Arzneimittelherstellern.^{63,69}

8.2.2 Kommunikation mit der Öffentlichkeit

Eine wichtige Aufgabe der nationalen Behörden war auch die Kommunikation mit der Öffentlichkeit, um die betroffenen Patientinnen und Patienten entsprechend aufzuklären. Ein wesentlicher Teil der Kommunikationsstrategie bestand darin, Angehörige der Gesundheitsberufe bereits vor den Rückrufen zu kontaktieren und zu informieren. Das Ergebnis erster wissenschaftlicher Untersuchungen hat ergeben, dass keine akute Gefahr für die Patientinnen und Patienten besteht. Aus Vorsorge wurden trotzdem alle potentiell betroffenen Arzneimittel zurückgerufen, da solche Verunreinigungen nicht zu tolerieren sind. Aufgrund dieser wissenschaftlichen Erkenntnis war es die Pflicht der nationalen Behörden, den Patientinnen und Patienten mitzuteilen, dass sie keinesfalls ohne Rücksprache mit ihrem Arzt/Ärztin oder Apotheker/Apothekerin die Medikation absetzen sollen. Das gesundheitliche Risiko liegt durch Absetzen der Arzneimittel um ein Vielfaches höher als das mögliche Risiko durch die Verunreinigungen. Zu keiner Zeit hat ein akutes Patientenrisiko bestanden.^{1,63,69}

8.2.3 Abwicklung der Risikobewertungsverfahren

Die Gesundheitsbehörden der einzelnen EWR Länder waren auch maßgeblich an der Durchführung und Umsetzung der Risikobewertungsverfahren beteiligt. Die Behörden waren dabei im ständigen Austausch mit den Zulassungsinhabern, um auf möglicherweise weitere unerwartete Entdeckungen reagieren zu können. Insbesondere beim Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 haben die Arzneimittelbehörden eine koordinierende Rolle eingenommen.⁷⁰

In Österreich hat das BASG für jedes Arzneimittel, das davon betroffen war, ein Verfahren gestartet. Die Zulassungsinhaber wurden aber auch selbst aufgefordert,

ihre Produkte zu bewerten, ob eine Risikoanalyse benötigt wird. Bis zum 31. März 2020 waren die Unternehmen verpflichtet, für jedes Arzneimittel zu dem ein Verfahren gestartet wurde, eine Risikoanalyse durchzuführen. Aufgrund der Corona-Pandemie wurde die Frist um ein Jahr verlängert. Nur in Fällen, wo ein Risiko identifiziert wird, kommt es auch im Anschluss zu weiteren Untersuchungen und benötigten Änderungen.⁷⁰

8.3 Reaktionen der EDQM

Das EDQM hat gemäß seiner Verantwortung zum Schutz der öffentlichen Gesundheit aktiv daran gearbeitet, das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Wirkstoffen und Arzneimitteln zu bekämpfen. Dafür hat es kontinuierlich mit den Regulierungsbehörden auf nationaler, internationaler und EU-Ebene zusammengearbeitet. Zuerst hat das EDQM mit allen betroffenen CEP- (Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia) Inhabern Kontakt aufgenommen, um notwendige Informationen zu erhalten und gegebenenfalls eine Neubewertung durchzuführen. Um den Herstellungsprozess selbst zu kontrollieren, haben sie auch, wie bereits erwähnt, GMP Inspektionen an den betroffenen Produktionsstätten durchgeführt. Als weitere Maßnahme hat das EDQM für einschlägige Monographien des Europäischen Arzneibuchs Grenzwerte für N-Nitrosamine vorgeschlagen. Zusätzlich wurden im Zuge einer großen Marktüberwachungsstudie mit mehreren tausend Proben des OMCL-Networks mehrere Analyseverfahren zur Kontrolle der relevanten N-Nitrosamine ausgearbeitet. Das EDQM hat demzufolge eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung von N-Nitrosaminen in Arzneimitteln eingenommen und regelmäßig alle betroffenen Institutionen über den Stand der Arbeit informiert.⁷¹

8.3.1 CEP – Kontrollen und Suspendierungen

Die erste Reaktion der EDQM auf das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Valsartan-Chargen des Wirkstoffherstellers Zhejiang Huahai Pharmaceuticals war die Suspendierung des betroffenen CEPs für Valsartan. Im Anschluss hat die EDQM zusätzlich die Daten aus anderen Dossiers, die aber denselben Wirkstoff besitzen, überprüft. Die CEP Inhaber wurden um Aktualisierung gebeten, damit das

potentielle Vorhandensein von N-Nitrosaminen behoben werden kann. Infolgedessen wurden einige CEPs überarbeitet und mit Grenzwerten für N-Nitrosamine ergänzt, die durch validierte Methoden kontrolliert werden können. Nach Einführung der vorübergehenden Grenzwerte wurden CEPs bei einer Überschreitung des Limits sofort suspendiert. Diese konnten nur durch geeignete Korrekturmaßnahmen und einer erneuten Bewertung durch die EDQM wiederhergestellt werden. Das EDQM führte auch bei allen CEPs der betroffenen Wirkstoffe und für alle strukturell verwandten Wirkstoffe eine vollständige Überprüfung der Herstellung durch. Darüber hinaus wurden auch alle Neuanträge, Renewals oder Überarbeitungen, bei denen der Syntheseweg oder die Beschaffenheit geändert wurde, unabhängig vom Wirkstoff systematisch bewertet.⁷¹

8.3.2 Maßnahmen des Europäischen Arzneibuchs

Die Europäische Kommission hat mit ihrem Beschluss vom 2. April 2019 im Zuge des Risikobewertungsverfahrens vorübergehende Grenzwerte für die fünf ursprünglich betroffenen Sartane festgelegt. Die Arzneibuchkommission hat daraufhin beschlossen die entsprechenden Monographien zu überarbeiten und folgende Grenzwerte temporär aufzunehmen:

Monographie	NDMA (ppm)	NDEA (ppm)
Candesartan cilexetil	3,000	0,820
Irbesartan	0,320	0,088
Losartan potassium	0,640	0,177
Olmesartan medoxomil	2,400	0,663
Valsartan	0,300	0,082

Zusätzlich wurde in diese Monographien eine Production Section eingefügt, die die Hersteller zu folgenden Maßnahmen verpflichtet: *„As N-nitrosodimethylamine (NDMA) and N-nitrosodiethylamine (NDEA) are classified as probable human carcinogens, manufacturers must ensure that their manufacturing process does not generate such impurities and develop appropriate control strategies. To allow manufacturers to make the necessary changes to their process, a transition period has been agreed by competent authorities and strict temporary limits on levels of these*

impurities introduced in the Test section.“ (Europäisches Arzneibuch 10.0, Valsartan Monographie)⁷²

Diese überarbeiteten Monographien wurden in der 10. Ausgabe des Europäischen Arzneibuchs veröffentlicht und sind mit 1. Jänner 2020 in Kraft getreten. Die vorläufigen Grenzwerte sind zwei Jahre gültig und werden im Zuge einer allgemeinen Lösung des Europäischen Arzneibuchs wieder aus den einzelnen Monographien gestrichen. Nach Ablauf der Übergangsfrist muss mit geeigneten Analysemethoden nachgewiesen werden, dass NDMA und NDEA in den Wirkstoffen nicht mehr nachweisbar ist. Des Weiteren muss mit Hinblick auf das Vorhandensein und der Bildung von N-Nitrosaminen eine Risikobewertung für den Herstellungsprozess durchgeführt werden, um das theoretische Risiko einer Bildung von N-Nitrosaminen zu bewerten. Für den Fall, dass bei der Risikobewertung ein potentiell Risiko festgestellt wird, muss der Herstellungsprozess geändert werden, um die Kontamination zu minimieren und es muss eine entsprechende Kontrollstrategie implementiert werden. Das Ziel dabei ist, in Zukunft die Kontamination so niedrig wie möglich zu halten und dies mit geeigneten Methoden nachzuweisen.^{15,71–73}

Aufgrund der Entwicklung und der Tatsache, dass auch in weiteren Wirkstoffen N-Nitrosamine identifiziert wurden, strebt die Arzneibuchkommission, wie bereits erwähnt, eine allgemeine Lösung zur Verhinderung von Kontaminationen mit N-Nitrosaminen an. Dabei soll unter anderem die allgemeine Monographie 2034 „Substanzen für pharmazeutische Zwecke“ überarbeitet werden. Es werden klare Anforderungen an die Hersteller gestellt, um das Risiko für Verunreinigungen mit Nitrosaminen zu reduzieren. Dieser Überarbeitungsvorschlag wurde im Pharmeuropa 32.1 veröffentlicht. Zusätzlich dazu wurde im Pharmeuropa 32.2 auch ein allgemeines Kapitel bezüglich Analysemethoden zum Nachweis von Nitrosaminen veröffentlicht. Hierbei handelt es sich um die allgemeine Monographie „N-Nitrosamines in active Substances (2.5.42)“. Diese allgemeine Monographie beinhaltet analytische Methoden, die von OMCLs im Rahmen eines Testprogramms für sartanhaltige Arzneimittel entwickelt wurden.^{15,71}

8.3.3 Entwicklung von Testmethoden und einer Stichprobenstrategie

Das EDQM koordinierte auch die Entwicklung von Testverfahren durch das OMCL-Netzwerk, um angemessene Kontrollen von Verunreinigungen zu gewährleisten, sowie ein risikobasiertes Verfahren zur Probennahme. Dadurch konnten alle OMCLs, die über eine erforderliche Ausrüstung verfügten, sartanhaltige Arzneimittel effizient und gezielt auf N-Nitrosamine testen. Dies war im Kampf gegen die Verunreinigungen mit N-Nitrosaminen ein entscheidender Schritt um die Regulierungsbehörden technisch zu unterstützen. Diese Analysemethoden wurden für das Europäische Arzneibuch adaptiert und im November 2020 per Kommissionsbeschluss aufgenommen. Dabei handelt es sich um die im Kapitel 8.3.2 erwähnte allgemeine Monographie „N-Nitrosamines in active Substances (2.5.42)“. Diese Monographie wurde mit dem Ziel ausgearbeitet, Tests für den Nachweis von N-Nitrosaminen in den fünf Sartan-Wirkstoffen zu entwickeln. In diesem Kapitel werden drei Methoden (A, B und C) für den Nachweis verschiedener N-Nitrosamine beschrieben. Bei der Methode A handelt es sich um ein LC (liquid chromatography) MS/MS-Verfahren, bei der Methode B um ein GC-MS-Verfahren und bei der Methode C um ein GC-MS/MS-Verfahren. Die Methoden A und B wurden als Grenzwerttests und die Methode C als quantitativer Test validiert. Mit Hilfe dieser drei Analyseverfahren ist es möglich folgende N-Nitrosamine zu analysieren:

- N-Nitrosodimethylamin (NDMA)
- N-Nitrosodiethylamin (NDEA)
- N-Nitrosodibutylamin (NDBA)
- N-Nitroso-N-methyl-4-aminobuttersäure (NMBA)
- N-Nitrosodiisopropylamin (DIPNA)
- N-Nitrosoethylisopropylamin (EIPNA)
- N-Nitrosodipropylamin (NDPA)

Als interner Standard wird für Methode A ein deuteriertes N-Nitrosodiethylamin und für Methode B und C N-Nitrosoethylmethylamin (NEMA) verwendet. Für die Verwendung dieser Methoden bei anderen Wirkstoffen oder Fertigprodukten muss eine entsprechende Zusatzvalidierung durchgeführt werden. Dies gilt auch für den Fall, dass Verfahren A oder B zur Quantifizierung angewendet wird.^{71,74}

9 N-Nitrosamine in weiteren Arzneimitteln

Im Jahr 2019 wurden N-Nitrosamine auch in nicht sartanhaltigen Arzneimitteln identifiziert. Gleich zu Beginn des Jahres wurden geringe Mengen NDMA in einigen Chargen Pioglitazon eines indischen Wirkstoffherstellers festgestellt. In weiterer Folge wurden N-Nitrosamine auch in Arzneimitteln mit den Wirkstoffen Ranitidin und Metformin sichergestellt. Auf Grundlage dieser Entdeckung und bereits durchgeführter Untersuchungen, die das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in nicht sartanhaltigen Arzneimitteln für möglich gehalten haben, startete die EMA wie bereits erwähnt ein Risikobewertungsverfahren nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.^{1,75-77}

9.1 Pioglitazon

Im Januar 2019 wurde die Anwesenheit von NDMA in einigen Chargen von Pioglitazon festgestellt. Dabei hat es sich um die erste Entdeckung von N-Nitrosaminen in einem nicht sartanhaltigen Arzneimittel, seit im Sommer 2018 N-Nitrosamine in Sartanen identifiziert wurden, gehandelt. Davon betroffen war der indische Wirkstoffhersteller Hetero Labs. Die festgestellte Menge lag unter dem vorübergehend vereinbarten Grenzwert von 96 ng/Tag. Nach einer Inspektion wurden alle in der EU zugelassenen Synthesewege für Pioglitazon auf das Risiko einer möglichen N-Nitrosamin-Bildung geprüft. Die Synthesewege sind entweder in CEPs oder ASMFs (Active Substance Master File) dokumentiert. Nur einer dieser Wege verwendete für die Synthese Natriumnitrit sowie weitere Quellen für sekundäre Amine und besaß somit ein Risiko für die Bildung von N-Nitrosaminen. Alle anderen Herstellungswege stellten kein Risiko für die Bildung von N-Nitrosaminen dar. Zulassungsinhaber, die Pioglitazon von Herstellern einsetzen, die Natriumnitrit oder andere Quellen für sekundäre Amine in ihren Prozessen verwendeten, wurden kontaktiert und angehalten Risikobewertungsverfahren durchzuführen. Dabei musste bestätigt werden, dass keine Gefahr für eine potentielle Bildung von N-Nitrosaminen besteht.¹

9.2 Ranitidin

Die EMA hat im September 2019 auf Anordnung der Europäischen Kommission auch begonnen, Arzneimittel mit dem Wirkstoff Ranitidin zu überprüfen. Im Zuge dessen wurde ebenfalls ein Risikobewertungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG gestartet. Grund dafür war eine Untersuchung, die N-Nitrosamine in ranitidinhaltigen Arzneimitteln festgestellt hat. Ziel dieses Verfahrens war die Bewertung aller ranitidinhaltigen Arzneimittelzulassungen und, falls erforderlich, die Minimierung des Risikos für Verunreinigungen durch N-Nitrosamine. Erste Ergebnisse dieser Untersuchungen haben bei mehreren Ranitidin-Arzneimitteln einen nicht tolerierbaren NDMA-Wert nachgewiesen. Dies führte zu mehreren CEP Suspendierungen sowie chargenbezogenen Rückrufen auf Apothekenebene. In Österreich waren über 30 Arzneispezialitäten von diesem Rückruf betroffen. Es bestand jedoch auch hier zu keiner Zeit eine akute Gefahr für die Patientinnen und Patienten.^{75,76}

9.3 Metformin

Ende des Jahres 2019 wurden, außerhalb der EU, Spuren von NDMA in wenigen metforminhaltigen Arzneimitteln festgestellt. Die identifizierten Mengen an NDMA waren sehr gering und lagen unterhalb des Bereiches, dem der Mensch aus anderen Quellen, einschließlich der Nahrung und Wasser, ausgesetzt ist. Anfang des Jahres 2020 wurde jedoch auch in der EU bei metforminhaltigen Arzneimitteln Spuren von NDMA nachgewiesen. Aus diesem Grund hat die EMA in Kooperation mit den nationalen Behörden alle Zulassungsinhaber metforminhaltiger Arzneimittel darüber informiert und aufgefordert, die betroffenen Arzneispezialitäten vor der Marktfreigabe auf das Vorhandensein von N-Nitrosaminen zu prüfen. Dies war eine vorbeugende Maßnahme und sollte die Sicherheit der Patientinnen und Patienten bewahren. Die genaue Untersuchung der metforminhaltigen Arzneimitteln erfolgt im Zuge des Risikobewertungsverfahrens nach Artikel 5(3) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.⁷⁷

10 Vorkommen von N-Nitrosaminen in Lebensmitteln

N-Nitrosamine, die von der Internationalen Agentur für Krebsforschung als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen eingestuft werden, sind auch in verschiedenen Lebensmitteln enthalten. Sie entstehen hauptsächlich als Reaktionsprodukt zwischen Stickoxiden und sekundären Aminen, oder aber auch während der Fermentation. Seit den 1960er Jahren wird daher bereits der Einsatz von Nitriten in Lebensmitteln als Konservierungsmittel diskutiert. Gleichzeitig konnte jedoch der Nutzen auch nicht ignoriert werden. Aus diesem Grund ist die Verwendung von Nitrit seit vielen Jahren ein zentrales Thema.⁷⁸

Nitrit wird verarbeitetem Fleisch zugesetzt, um das Wachstum des Bakteriums „Clostridium botulinum“ zu verhindern. Aus diesem Grund wurden hohe Konzentrationen von Nitrosaminen in Speck, Wurst und Schinken identifiziert. In Fleisch, das nicht verarbeitet wurde, sind keine oder nur sehr geringe Mengen identifiziert worden. In Lebensmitteln wurden, gleich wie in den Sartanen, NDMA und NDEA identifiziert. Darüber hinaus wurden noch weitere N-Nitrosamine wie z.B. NDBA nachgewiesen.^{78,79}

Studien haben belegt, dass der Gehalt von N-Nitrosaminen auch von der Kochmethode, Temperatur, Zeit, Feuchtigkeit und dem Fettgehalt abhängig sein kann. Dafür wurde die Bildung von N-Nitrosaminen in Speck unter verschiedenen Kochbedingungen getestet. Im Gegensatz zu rohem Speck, in dem keine N-Nitrosamine nachgewiesen wurden, konnten im gebratenen und gebackenen Speck N-Nitrosamine identifiziert werden. Des Weiteren konnte bei Kochtemperaturen von über 100 °C eine signifikante Erhöhung der Bildung von N-Nitrosaminen dokumentiert werden. Ebenfalls wurde gezeigt, dass der Fettanteil einen erheblichen Einfluss auf die Bildung von N-Nitrosaminen nehmen kann.⁷⁸

Im Laufe der Zeit wurden auch immer bessere Analysenmethoden entwickelt, die zu einer höheren Selektivität und Empfindlichkeit führten. Infolgedessen wurde es immer einfacher, N-Nitrosamine nachzuweisen. Dies ist auch ein Grund dafür, dass immer mehr N-Nitrosamine identifiziert werden dort, wo zuvor keine vermutet wurden. N-Nitrosamine konnten zusätzlich bereits in gesalzenem Fisch, Bier, Wasser, Kosmetika, Tabak und Verpackungsmaterial nachgewiesen werden.⁷⁸

11 Der Sartan-Vorfall im Vergleich zum Heparin-Skandal

Heparine sind ein körpereigenes Polysaccharid, das hemmend auf die Gerinnungskaskade wirkt. Pharmazeutisches Heparin wird aus der Schweinedarmmukosa isoliert und in weiterer Folge als Arzneimittel subkutan verabreicht. Heparine kommen zur Prophylaxe und Therapie von thromboembolischen Erkrankungen zum Einsatz. Grundsätzlich sind sie ein sehr gut verträgliches Arzneimittel. Überempfindlichkeitsreaktionen oder ein anaphylaktischer Schock werden nur sehr selten registriert. Von insgesamt 56 Todesfällen bis 2006 beruhten nur drei auf einer Anaphylaxie.^{80,81}

Folglich war es sehr auffällig, dass Ende 2007 die Meldungen über schwere, akute und allergieähnliche Reaktionen auf unfraktioniertes Heparin stark anstiegen. Vorwiegend war von diesen Nebenwirkungsmeldungen der US-amerikanische Arzneimittelhersteller Baxter International Inc. betroffen. Im Februar 2008 waren bereits über 350 Meldungen dieser Art, inklusive vier Todesfällen, registriert worden. Daraufhin hat Baxter seine Produktion eingestellt und alle unfraktionierten Heparin-Chargen zurückgerufen. Ab diesem Zeitpunkt kam es zu keinen neuen Todesopfern, jedoch wurden weitere Todesfälle aus der Vergangenheit nachgemeldet. Insgesamt wurden bis Juni 2008 246 Todesfälle und über 800 schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldet.^{80,81}

Dieser Vorfall beschränkte sich nicht nur auf den amerikanischen Arzneimittelmarkt, sondern war in weiterer Folge ein globales Problem. Aus diesem Grund wurden auch weltweit Chargenrückrufe von unfraktioniertem Heparin durchgeführt. Bei der Suche nach der Ursache führte die Spur relativ schnell nach China. Grund dafür war, dass China der weltweit größte Heparin-Produzent ist und die meisten Arzneimittelhersteller ihren Heparin-Wirkstoff aus China beziehen. Die exportierenden chinesischen Pharmaunternehmen stellen ihren Heparin-Wirkstoff aus mehreren Heparin-Chargen unterschiedlicher Workshops her. Die eigentliche Isolation von Heparin findet in einer unüberschaubaren Zahl an Workshops statt, die zum Teil nur eine Lizenz für die Herstellung chemischer oder landwirtschaftlicher Produkte besitzen. Im Vergleich zu den Pharmaunternehmen sind diese Workshops nur geringen Kontrollen durch die Regulierungsbehörden ausgesetzt.^{80,81}

Nach umfangreichen Untersuchungen wurde auch festgestellt, dass kontaminiertes Heparin eines chinesischen Wirkstoffherstellers dafür verantwortlich war. Als Verunreinigung wurde bis dahin weitgehend unbekanntes, übersulfatiertes Chondroitinsulfat (OSCS, oversulfated chondroitine sulfate) identifiziert. Dabei handelt es sich um ein dem Heparin sehr ähnliches semisynthetisches Produkt aus Knorpel, das bei hoher Wirksamkeit im Vergleich zu pharmazeutischem Heparin nur einen Bruchteil kostet. OSCS wurde zugesetzt, da es sehr schwierig detektiert werden kann. Aus diesem Grund konnten die bis dahin üblichen Qualitätsprüfungen des amerikanischen und europäischen Arzneibuchs (USP; Ph.Eur.) diese Verunreinigungen nicht nachweisen. Dies führte zu der Erkenntnis, dass es sich um eine beabsichtigte Arzneimittelfälschung handelt.^{80,81}

Im Unterschied zum Sartan-Vorfall, wo es sich vermutlich um Verunreinigungen aufgrund einer Prozessänderung handelt, war der Heparin-Skandal ein krimineller Akt. Hier wurde vorsätzlich mit dem Ziel der Gewinnmaximierung gehandelt. Ein weiteres Motiv für die Arzneimittelfälschung war, neben dem wirtschaftlichen Faktor, auch ein Mangel an Schlachtschweinen in China.^{80,81}

12 Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es sich um keinen kriminellen Akt gehandelt hat und mehrere Faktoren für das Vorhandensein von N-Nitrosaminen in Sartanen verantwortlich sein können. Dies bestätigt auch die Tatsache, dass nach diesbezüglichen Untersuchungen N-Nitrosamine auch in anderen Arzneimitteln identifiziert wurden. Im Fall der Sartane kann man mit ziemlicher Sicherheit sagen, dass prozessbedingte Änderungen dafür verantwortlich waren. Davon waren jene Sartane betroffen, die einen Tetrazolring besitzen. Obwohl nicht ganz ausgeschlossen werden kann, dass N-Nitrosamine und Nitrite in Wasser, Lösungsmitteln, Reagenzien und Katalysatoren dafür verantwortlich sind, gilt diese Möglichkeit als äußerst unwahrscheinlich. Ebenfalls gelten die Theorien, dass Abbauprozesse sowie Verpackungsmaterialien als Quelle in Frage kommen, als höchst zweifelhaft. Aufgrund der Annahme, dass der Prozess für die Kontamination verantwortlich ist, besteht die Möglichkeit, dass die betroffenen sartanhaltigen Arzneimittel schon seit mehreren Jahren mit N-Nitrosaminen kontaminiert waren. Das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung hat im Sinne der Gesundheit der Patientinnen und Patienten unverzüglich auf die Entdeckung von N-Nitrosaminen in Sartanen reagiert. Es wurden in weiterer Folge nicht nur kurzfristige, sondern auch langfristige Maßnahmen entwickelt, um ähnliche Vorfälle in der Zukunft zu vermeiden. Zu diesen Maßnahmen zählten nicht nur Chargenrückrufe, das Setzen von Grenzwerten oder das Überarbeiten von Leitlinien, sondern auch eine Kontrolle aller chemisch synthetischen Arzneistoffe auf eine mögliche Kontamination mit N-Nitrosaminen. Zusätzlich muss festgehalten werden, dass das Netzwerk bereits vor diesem Vorfall über solide Richtlinien zur Bekämpfung mutagener Verunreinigungen in Wirkstoffen und Fertigprodukten verfügte. Darüber hinaus legt das Europäische Arzneibuch rechtsverbindliche Standards für die Qualität von Arzneimitteln und ihren Inhaltsstoffen fest. Diese Richtlinien und Standards wurden aufbauend auf diesen neuen Erkenntnissen entsprechend aktualisiert und überarbeitet. Abschließend muss erwähnt werden, dass das europäische Netzwerk für Arzneimittelregulierung vorbildlich auf den Sartan-Vorfall reagiert hat und die Zusammenarbeit zwischen den einzelnen Institutionen in der EU hervorragend funktionierte. Zu keiner Zeit bestand ein akutes Risiko für die Patientinnen und Patienten.

13 Verzeichnisse

13.1 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym	4
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit	37
AMG	Arzneimittelgesetz	29
ASMF	Active Substance Master File	43
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen	37
BfArM	Bundesanstalt für Arzneimittel und Medizinprodukte	22
CEP	Certificate of Suitability of Monographs of the European Pharmacopoeia	39
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	29
DIPNA	N-Nitrosodiisopropylamin	19
DMA	Dimethylamin	18
DMF	Dimethylformid	18
EDQM	European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare	2
EIPNA	N-Nitrosoethylisopropylamin	20
EMA	Europäische Arzneimittelagentur	2
EU	Europäische Union	1
EWR	Europäischen Wirtschaftsraum	2
GC	Gaschromatographie	21
GMP	Good Manufacturing Practice	23
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie	21
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	1
IRN	Incident Review Network	31
MS	Massenspektrometrie	21
NDBA	N-Nitrosodibutylamin	20
NDEA	N-Nitrosodiethylamin	19
NDMA	N-Nitrosodimethylamin	18
NEMA	N-Nitrosoethylmethylamin	42
NMBA	N-Nitroso-N-Methyl-4-Aminobuttersäure	20

NMP	N-Methylpyrrolidone	20
NMPA	N-Nitrosomethylphenylamin	19
NOx	stickstoffhaltige Verbindungen	16
OMCL	Official Medicines Control Laboratory	32
OSCS	oversulfated chondroitine sulfate	47
ppm	Parts per million	32
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	5
RAN	Rapid Alert Network	31
WHO	World Health Organisation	4
LC	liquid chromatography	42

13.2 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Wirkungsmechanismus AT ₁ -Blocker	5
Abb. 2: Strukturformel Losartan	6
Abb. 3: Strukturformel Irbesartan	7
Abb. 4: Strukturformel Candesartancilexetil	7
Abb. 5: Strukturformel Valsartan	7
Abb. 6: Strukturformel Olmesartanmedoxomil	8
Abb. 7: Strukturformel Telmisartan	8
Abb. 8: Strukturformel Eprosartan	8
Abb. 9: Strukturformel Nitrosogruppe	15
Abb. 10: Grundstruktur N-Nitrosamine	16
Abb. 11: Strukturformel NDMA	18
Abb. 12: Strukturformel NDEA	19
Abb. 13: Strukturformel NMPA	19
Abb. 14: Strukturformel DIPNA	19
Abb. 15: Strukturformel EIPNA	20
Abb. 16: Strukturformel NMBA	20
Abb. 17: Strukturformel NDBA	20

13.3 Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines. *EMA/526934/2019* (2020).
2. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Valsartan / Sartan-haltige Arzneimittel: Pharmazeutische Unternehmen sollen Herstellungsverfahren überprüfen, um Auftreten nitrosaminhaltiger Verunreinigungen zu vermeiden. (2019). Available at: https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/valsartan-sartan-haltige-arzneimittel-pharmazeutische-unternehmen-sollen-herstellungsverfahren-ueberpruefen-um-auftreten-nitrosaminhaltiger-verunreinigungen-zu-vermeiden-2?sword_list%255B. (Accessed: 28th June 2020)
3. Mutschler, E., Geisslinger, G., Kroemer, H., Ruth, P., Schäfer-Korting, M. *Arzneimittelwirkungen – Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. (Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart, 2013).
4. PharmaWiki. Sartane. Available at: <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=sartane>. (Accessed: 22nd November 2020)
5. World Health Organization. World health organization model list of essential medicines. 21, (2019).
6. G.L. Pharma GmbH. Fachinformation Candeblo - Tabletten. (2012).
7. Mylan Österreich GmbH. Fachinformation Teveten 600mg - Filmtabletten. (2019).
8. G.L. Pharma GmbH. Fachinformation Irbepress - Filmtabletten. (2018).
9. Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H. Fachinformation Losartan Genericon 12,5 mg Filmtabletten. (2018).
10. Menarini International Operations Luxembourg S.A. Fachinformation Mencord 10 mg Filmtabletten. (2017).
11. G.L. Pharma GmbH. Fachinformation Telmicard 20 mg - Tabletten. (2018).
12. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation - Diovan 40 mg Filmtabletten. (2020).
13. Maillard, M., Burnier, M. Angiotensin II receptor antagonists. *Hypertens. Princ. Pract.* 499–516 (2005). doi:10.2165/00151642-200714010-00006

14. Roy, J. Pharmaceutical impurities - A mini review. *AAPS PharmSciTech* 3, 1–8 (2002).
15. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia 10.0 - Allgemeine Texte 5.10*.
16. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Impurities in New Drug Substances Q3A(R2). (2006).
17. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *Impurities in New Drug Products Q3B(R2)*. (2006).
18. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q3E Guideline for Extractables and Leachables (Final Concept Paper). (2020).
19. Kelce, W. R. Drug Substance and Drug Product Impurities, Now what? *MOJ Toxicol.* 3, (2017).
20. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Impurities: Guideline for Residual Solvents Q3C(R6). (2016).
21. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. *European Pharmacopoeia 10.0 - Allgemeine Monographie 2034*.
22. Bühler, V. Vademecum for vitamin formulations. *Eur. J. Nutr.* 41, 186–186 (2002).
23. Roy, J. *et al.* Marketed Vitamin B-Complex Injectables: Stability and Mutual Interaction. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 20, 2157–2163 (1994).
24. Connors, K. A., Amidon, G. L., Stella, V. J. Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists. *New York John Wiley Sons* (1986).
25. Anselme, J.-P. The Organic Chemistry of N -Nitrosamines: A Brief Review. in 1–12 (1979). doi:10.1021/bk-1979-0101.ch001
26. Hoffmann, D., Hecht, S. S. Nicotine-derived N-Nitrosamines and Tobacco-related Cancer: Current Status and Future Directions. *Cancer Res.* 45, (1985).
27. Barnes, J. L., Zubair, M., John, K., Poirier, M., Martin, F. Carcinogens and DNA damage. *Biochem. Soc. Trans.* 46, 1213–1224 (2018).

28. Cohen, S. M., Arnold, L. L. Chemical carcinogenesis. *Toxicol. Sci.* 120, 76–92 (2011).
29. Lodish, H. *et al.* DNA Damage and Repair and Their Role in Carcinogenesis. (2000).
30. Smith, M. T. *et al.* Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. *Environmental Health Perspectives* 124, 713–721 (2016).
31. Walsh, A. A., Szklarz, G. D., Scott, E. E. Human cytochrome P450 1A1 structure and utility in understanding drug and xenobiotic metabolism. *J. Biol. Chem.* 288, 12932–12943 (2013).
32. Sridhar, J., Goyal, N., Liu, J., Foroozesh, M. Review of Ligand Specificity Factors for CYP1A Subfamily Enzymes from Molecular Modeling Studies Reported to-Date. *Molecules (Basel, Switzerland)* 22, (2017).
33. Chen, C. S. *et al.* Levels of direct-acting mutagens, total N-Nitroso compounds in nitrosated fermented fish products, consumed in a high-risk area for gastric cancer in southern China. *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 265, 211–221 (1992).
34. Megaraj, V. *et al.* Role of CYP2A13 in the bioactivation and lung tumorigenicity of the tobacco-specific lung procarcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone: In vivo studies using a CYP2A13-humanized mouse model. *Carcinogenesis* 35, 137–137 (2014).
35. Mirvish, S. S. Formation of N-nitroso compounds: Chemistry, kinetics, and in vivo occurrence. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 31, 325–351 (1975).
36. Supap, T. *et al.* Nitrosamine Formation Mechanism in Amine-Based CO₂ Capture: Experimental Validation. in *Energy Procedia* 114, 952–958 (Elsevier Ltd, 2017).
37. Šulc, M., Hodek, P., Stiborová, M. The binding affinity of carcinogenic N-nitrosodimethylamine and N-nitrosomethylaniline to cytochromes P450 2B4, 2E1 and 3A6 does not dictate the rate of their enzymatic N-demethylation. *Gen. Physiol. Biophys.* 29, 175–185 (2010).
38. Gowenlock, B. G., Richter-Addo, G. B. Preparations of C-nitroso compounds. *Chem. Rev.* 104, 3315–3340 (2004).
39. Demir, A. S., Mahasneh, A. S., Aksoy, H., Gercek, Z. The Mild N-Nitrosation of Secondary Amines with Trichloro Nitromethane. *Synth. Commun.* 22,

- 2607–2611 (1992).
40. Mortimer, C. e., Müller, U. *Chemie - Das Basiswissen der Chemie*. (2007).
 41. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. *ICH Leitlinie M7(R1)*. (2017).
 42. Tsutsumi, T. *et al.* Analysis of an impurity, N-nitrosodimethylamine, in valsartan drug substances and associated products using GC-MS. *Biol. Pharm. Bull.* 42, 547–551 (2019).
 43. Herr, R. J. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic Med. Chem.* 10, (2002).
 44. Himo, F., Demko, Z. P., Noodleman, L., Sharpless, K. B. Why is tetrazole formation by addition of azide to organic nitriles catalyzed by zinc(II) salts? *J. Am. Chem. Soc.* 125, 9983–9987 (2003).
 45. Wittenberger, S. J. Recent developments in tetrazole chemistry. A review. *Org. Prep. Proced. Int.* 26, 499–531 (1994).
 46. Horst H. Jobelius, Scharff, H. Hydrazoic Acid and Azides. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2000). doi:10.1002/14356007.a13_193
 47. World Health Organization. *Guidelines for Drinking-water Quality second addendum to third Edition Volume 1 recommendations*. (2008).
 48. Krasner, S. W., Mitch, W. A., McCurry, D. L., Hanigan, D., Westerhoff, P. Formation, precursors, control, and occurrence of nitrosamines in drinking water: A review. *Water Research* 47, 4433–4450 (2013).
 49. Taylor & Francis Group. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. Available at: <https://www.tandfonline.com/toc/best20/47/24?nav=tocList>. (Accessed: 8th December 2020)
 50. Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G., Preussmann, R. Contamination of Amines with N-Nitrosamines. *Angew. Chemie Int. Ed. English* 17, 367–368 (1978).
 51. Bontoyan, W. R., Law, M. W., Wright, D. P. Nitrosamines in Agricultural and Home-Use Pesticides. *J. Agric. Food Chem.* 27, 631–635 (1979).
 52. Wu, Y., Levons, J., Narang, A. S., Raghavan, K., Rao, V. M. Reactive impurities in excipients: Profiling, identification and mitigation of drug-

- excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 12, 1248–1263 (2011).
53. Europäisches Parlament & Rat der Europäischen Union. Richtlinie 2001/83/EG. *Off. J. Eur. Union* (2001).
 54. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Zentrale Zulassung. Available at: <https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/zulassung-life-cycle/zulassungsverfahren/zentrale-zulassung>. (Accessed: 2nd November 2020)
 55. Rat der Europäischen Wirtschaftsgemeinschaft. Richtlinie 65/65/EWG. *Amtsblatt der Eur. Gemeinschaften* (1965).
 56. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Mission. Available at: <https://www.ich.org/page/mission>. (Accessed: 13th November 2020)
 57. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Vision, Mission and Values of the EDQM. Available at: <https://www.edqm.eu/en/EDQM-mission-values-604.html>. (Accessed: 2nd November 2020)
 58. BGBl. Nr. 185/1983. Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG). *Rechtsinformationssystem des Bundes* Available at: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>. (Accessed: 2nd November 2020)
 59. Medicines Agency, E. *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on the chemistry of active substances*. (2016).
 60. European Commission. *Volume 4 EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. (2014).
 61. European Medicines Agency. Incident management plan | European Medicines Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/incident-management-plan>. (Accessed: 8th December 2020)
 62. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Valsartan-Vorfall. Available at: https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelzulassung/Arzneimittelinformationen/Arzneimittelfaelschungen/RapidAlertSystem/Valsartan/_node.html. (Accessed: 8th December 2020)

63. Österreichische Apothekerkammer. Rückruf von Arzneimitteln mit Wirkstoff Valsartan. Available at:
[https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/\(WebPages\)/0620CF87F2A545DFC12582C200238286!OpenDocument](https://www.apotheker.or.at/internet/oeak/NewsPresse.nsf/(WebPages)/0620CF87F2A545DFC12582C200238286!OpenDocument). (Accessed: 8th December 2020)
64. European Medicines Agency. Nitrosamine impurities. Available at:
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>. (Accessed: 8th December 2020)
65. European Medicines Agency. EU authorities take further action in ongoing review of sartans. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zhejiang-huahai-placed-under-increased>. (Accessed: 8th December 2020)
66. European Commission. Notification to the CHMP/EMA secretariat of a referral under article 31 of directive 2001/83/EC. Available at:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-article-31-referral-notification_en.pdf. (Accessed: 8th December 2020)
67. European Medicines Agency. Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities>. (Accessed: 8th December 2020)
68. European Medicines Agency. *Assessment report - referral under article 31 of directive 2001/83/EC*. (2019).
69. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Rückruf von Arzneimitteln mit Wirkstoff Valsartan vom chinesischen Hersteller Zhejiang Huahai Pharmaceutical. Available at:
<https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/rueckruf-von-arzneimitteln-mit-wirkstoff-valsartan-vom-chinesischen-hersteller-zhejiang-huahai-pharmaceutical>. (Accessed: 8th December 2020)
70. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Arzneimittelqualität. Available at: <https://www.basg.gv.at/fuer-unternehmen/arzneimittel-informationen/arzneimittelqualitaet>. (Accessed: 8th December 2020)

71. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. The EDQM's response to nitrosamine contamination. Available at: <https://www.edqm.eu/en/edqms-response-nitrosamine-contamination>. (Accessed: 28th June 2020)
72. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia 10.0 - Monographie Valsartan.
73. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia 10.6 - Monographie Valsartan.
74. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. European Pharmacopoeia 10.6 - Chapter 2.5.42.
75. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen. Überprüfung von Ranitidin-haltigen Arzneimitteln aufgrund möglicher Verunreinigung mit NDMA. Available at: https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/ueberpruefung-von-ranitidin-haltigen-arzneimitteln-aufgrund-moeglicher-verunreinigung-mit-ndma?sword_list%5B0%5D=Named&sword_list%5B1%5D=Patient&sword_list%5B2%5D=Use&no_cache=1. (Accessed: 8th December 2020)
76. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. *Nitrosamine: Rückruf von ranitidin-haltigen Arzneimitteln und Entwicklung von Leitlinien zur Vermeidung von Nitrosamin-Verunreinigungen*.
77. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Weitere Arzneimittelrisiken - Die EU-Überwachungsbehörden fordern Nitrosamin-Untersuchungen von metforminhaltigen Arzneimitteln. Available at: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2019/RI-metformin_2020.html. (Accessed: 8th December 2020)
78. Park, J. E., Seo, J. E., Lee, J. Y., Kwon, H. Distribution of Seven N-Nitrosamines in Food. *Toxicol. Res.* 31, 279–288 (2015).
79. Sutandyo, N. Nutritional carcinogenesis. *Acta Med. Indones.* 42, 36–42 (2010).
80. Pharmazeutische Zeitung. Heparin-Skandal: Wie es dazu kommen konnte und die Lehren daraus. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-202008/wie-es-dazu-kommen-konnte-und-die-lehren-daraus/>. (Accessed: 12th December 2020)
81. Pharmazeutische Zeitung. Arzneimittelfälschung: Lehren aus dem Heparin-

Skandal. Available at: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-012010/lehren-aus-dem-heparin-skandal/>. (Accessed: 12th December 2020)