

NOTITIE



Aan : BT nitrosamines
C.c. : OT nitrosamines

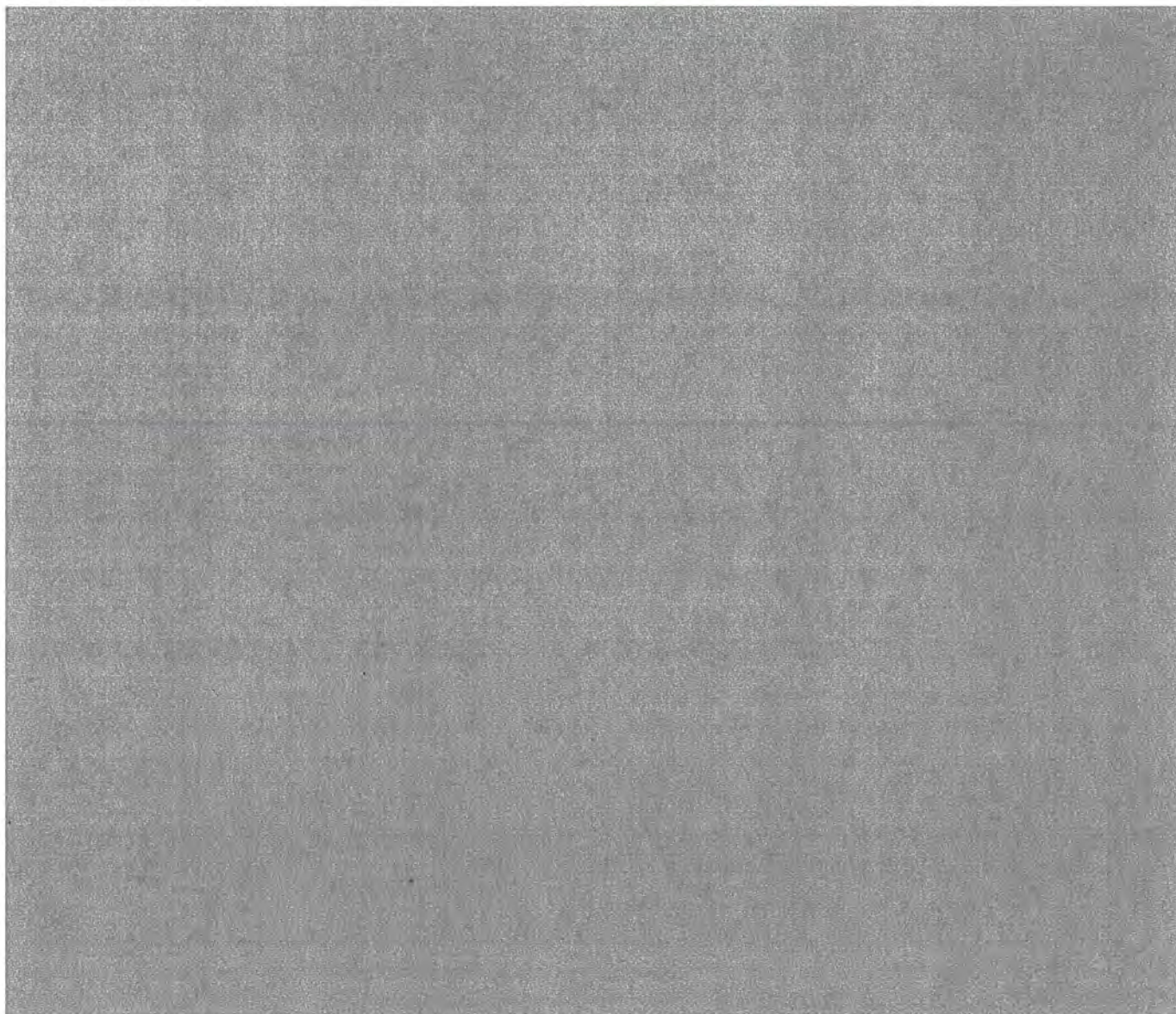
Van : 

Datum : 3 september 2019

Betreft : Stand van zaken nitrosamine onzuiverheden

1) Communicatie niet-sartanen

Buiten reikwijdte verzoek



NOTITIE

c	B	G
M	E	B

2) RanitidineAchtergrondinformatie

10.2.a/10.2.g

•

•

10.2.a

•

10.2.a

- Vorming van NDMA zou ook in het lichaam kunnen gebeuren, door het metabolisme van ranitidine in de maag. Er is een publicatie bekend die de relatie legt tussen ranitidine gebruik en (in-vivo) NDMA vorming (Zeng et al, 2016). Dit dient tevens nader te worden onderzocht.
- Aangezien er grote twijfels zijn over de betrouwbaarheid van de testresultaten is besloten eerst nadere informatie te verzamelen. Er is nog geen formele referral procedure gestart aangezien dit gepaard zal gaan met grote publieke onrust (want publicatie), terwijl er nog geen definitief bewijs is dat er daadwerkelijk een risico is. Benadrukt dat hier niet te lang mee moet worden gewacht, omdat dat ook risico's met zich mee kan brengen.

10.2.a

•

- Mochten de testresultaten wél waarheidsgetrouw zijn is er echter sprake van een groot volksgezondheidsrisico, zeker gezien het grootschalige gebruik van dit (OTC) geneesmiddel.

EMA analyse van EudraVigilance data:

10.2.a

10.2.g

Beoordeling response (Rapporteur: Italië) – risico op NDMA vorming in-vivo

10.2.a

Nieuwe informatie FDA – NDMA in ranitidine tabletten

10.2.a

NOTITIE

$$\begin{array}{ccc} c & B & G \\ \hline & M & E \quad B \end{array}$$

Advies OT aan BT voor communicatie/actie:

- Op dit moment nog geen communicatie (informatie is nog vertrouwelijk).
- Goed monitoren situatie en zo veel mogelijk anticiperen op benodigde acties.
- Zodra EMA een reactieve woordvoeringslijn heeft opgesteld deze vertalen naar de Nederlandse situatie.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

<publication date>
EMA/323171/2019

Update on nitrosamine impurities: review of manufacturing of chemically synthesised medicines

An exercise to explore how regulatory authorities can better prevent and manage cases of unexpected impurities in medicines is currently underway. As part of this exercise, manufacturers of all human medicines containing chemically synthesised active substances are to review their manufacturing processes to evaluate the risk of nitrosamine impurities being present in their products.

Nitrosamines are not expected to form during the manufacture of the vast majority of medicines and there are no new findings that indicate otherwise. However, it is important that all manufacturers who have not already done so take precautionary measures in line with recommendations from the recently concluded [review of sartans](#).

Nitrosamines are classified as probable human carcinogens (substances that could cause cancer) but the risk seen so far from these impurities in medicines has been very low.

If any medicines are at risk of containing nitrosamines or if nitrosamines are detected in any medicines, marketing authorisation holders must inform authorities promptly so that appropriate regulatory actions can be taken.

A notice is being sent out to marketing authorisation holders and manufacturers with information on what actions they should take. This [information](#) is also available on EMA's website.

EMA will continue working with national authorities, EDQM and international partners to protect patients and ensure that manufacturers are taking appropriate measures to prevent nitrosamines impurities from being present in their products.

Patients and healthcare professionals are advised to continue using their medicines as normal in line with recommendations in the product information.



Van: [REDACTED]
Aan: [REDACTED]
Cc: [REDACTED]
Onderwerp: BT nitrosamines / ranitidine
Datum: vrijdag 13 september 2019 10:15:36
Bijlagen: [nitrosamine impurities communication on the start of Article 5 \(3\).docx](#)
[Ranitidine EMA announcement on the start of a referral Art. 31.docx](#)
Prioriteit: Hoog

Beste allen,

Zojuist heeft een spoed OT overleg plaatsgevonden.

Aanleiding hiervoor is dat EMA gisteravond heeft laten weten vandaag (rond 11.00 uur) te zullen publiceren over:

- Start van een artikel 5(3) procedure voor nitrosamines. Dit betreft feitelijk een formalisering van de eerder besproken brief aan registratiehouders/grondstoffabrikanten met verzoek een risicobeoordeling uit te voeren naar het risico op vorming van / contaminatie met nitrosamine onzuiverheden.
- Start van een artikel 31 referral voor ranitidine. Er wordt in het bericht nog niet gesproken over het mogelijke risico op vorming van NDMA in-vivo. Wel over recent ontdekte vervuiling van ranitidine tabletten met NDMA.

Beide EMA berichten zijn bijgevoegd.

Het **advies van het OT aan het BT** is als volgt:

- Vandaag een kort bericht publiceren waarin beide procedures worden benoemd en waarin wordt vermeld dat de impact van de ranitidine melding voor de Nederlandse patient momenteel wordt onderzocht.
- Voorafgaand aan publicatie informeren van KNMP en CBD.

Graag horen wij zo spoedig mogelijk of jullie deze voorgestelde lijn steunen.

In parallel bereiden wij het voorstel voor NL communicatie voor. Deze zullen wij zodra beschikbaar nasturen.

Daarnaast worden de volgende acties in gang gezet:

- Er is NDMA aangetroffen in ranitidine van 3 grondstoffabrikanten. CBG gaat na welke Nederlandse ranitidine producten gebruik maken van deze grondstoffabrikanten en of deze producten daadwerkelijk in de handel zijn.
- Er zijn twee bedrijven die reeds melding hebben gemaakt van mogelijke impact ([REDACTED]). IGJ neemt contact op met beide bedrijven om na te gaan hoe ver zij al zijn met testen en of er al meer zekerheid is over de daadwerkelijke impact voor de Nederlandse markt (NDMA aanwezigheid per batch inclusief hoeveelheid – al dan niet boven de voorlopige veilige limiet)
- VWS ([REDACTED]) zal de minister op de hoogte stellen.
- Maandag is een nieuw OT overleg ingepland (16.00 – 17.00 uur) waarin nader zal worden gesproken over de noodzaak voor marktacties in Nederland. Hierover zal tevens een BT overleg worden ingepland.

Vriendelijke groet,

[REDACTED]

College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
Graadt van Roggenweg 500, 3531 AH Utrecht
[REDACTED]@cbg-meb.nl
+31 [REDACTED]



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

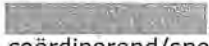
Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06 

Datum

25 september 2019

verslag

Omschrijving	Verslag BT Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	24 september 2019 13:00 – 14:00u
Vergaderplaats	Telefonisch
Aanwezig	VWS: - , managementteamlid - , beleidsmedewerker CBG: - Hugo Hurts, directeur - Ton de Boer, directeur - , woordvoering IGJ: - Marina Eckenhausen, hoofd inspecteur - , coördinerend/specialistisch inspecteur - , woordvoering - , domein secretaris
Afwezig	IGJ:  , afdelingshoofd
Kopie aan	-

1. Opening

- IGJ Vast stellen agenda
- Geen opmerkingen

2. Update huidige situatie Nitrosamines – Ranitadines

- IGJ heeft een distributiestop afgekondigd voor alle ranitidines, tenzij aangekondigd wordt door de partij dat er geen afwijkingen worden aangetoond.
- Reactieve woordvoering. Er is één telefonisch bezwaar gemaakt door de vereniging van doorleverende bereidingsapotheken. Daarop is verzocht een bezwaar per e-mail te maken. Deze is niet meer binnengekomen bij IGJ of CBG
- Er is een wisselend beleid tussen de verschillende lidstaten binnen Europa met betrekking tot overgaan tot recall, instellen van een distributiestop of

afwachten. De neiging is steeds meer om over te gaan tot een recall. Meerdere landen hebben inmiddels een distributiestop ingezet. Sommige landen hebben een recall laten uitvoeren op apotheekniveau. Dat toenemende aantal landen overgaat tot een recall kan mogelijk verklaard worden doordat afgelopen vrijdag de CEP van [REDACTED] is ingetrokken door het EDQM. Daar waar al een recall is ingezet is er door de lidstaten gehandeld zonder dat alle analyseresultaten bekend waren. Dit is zelf aangegeven door de betrokken landen. Niet alleen producten met grondstoffen van leverancier [REDACTED] maar ook producten met ranitidine van andere grondstoffabrikanten zijn teruggehaald.

10.2.g

10.2.g

- Bericht naar alle MAH's met een ranitidine bevattend product door EMA: onderzoek naar root cause en naar de mogelijkheid van ontstaan van NDMA in-vivo. Deadline 24 oktober voor MAH's en 22 november voor rapporteur (CBG).
- Artikel 5.3 procedure: onderzoek naar mogelijk ontstaan van NDMA in grondstoffen en producten.
- Gecommuniceerd door EMA middels bericht op de website, iedere MAH dient binnen 6 maanden een productportfolio toets op NDMA uit te voeren op alle geneesmiddelen. Alleen aangeven wel of niet positief. Dan max. drie jaar de tijd om te onderzoeken of er NDMA ontstaat of niet.
- EMA publicatie donderdag 26 september 2019.
- Als 30 september 2019 de MAH's niet hebben kunnen aangeven dat het middelen niet verontreinigd zijn wordt er over gegaan tot recall. Mogelijke impact daardoor groot, maar uit ervaring met de Sartanen van vorige jaar hebben we geleerd dat we beter in één keer een recall kunnen ondernemen dan telkens een klein stukje.

3. Besluit BT

- Eerder genomen besluit blijft gehandhaafd. De MAH's hebben tot 30 september 2019 de tijd om aan te tonen dat de producten niet verontreinigd zijn. Als niet aangetoond kan worden dat het product veilig (zowel de grondstof als het eindproduct) is zal een recall worden geïnitieerd. Hiertoe behoren ook grondstofleveranciers die grondstoffen leveren aan (doorleverende) apotheken. Als er wordt overgegaan tot een recall betreft dat een vrijwillige recall door registratiehouders.

4. Vervolg

- Punten om mee te geven aan het OT:
 - o Communicatie: alle drie de woordvoerder van CBG, IGJ en VWS aanhaken en afspraken maken. Communicatie voorstel maken.
 - o Aangepast bericht op de website van het CBG maken: [REDACTED] maakt een concept.
 - o Volgende keer een voorstel van het OT aan het BT.
- Maandag 30 september 2019 aan het eind van de dag een OT plannen.
- Dinsdag 1 oktober een BT inplannen
- Dienen we de bewindspersoon informeren? Pas op het moment dat we hebben besloten tot een recall.

- CBG: Is er contact geweest met het RIVM om te vragen batches op de NL markt te analyseren op NMDA volgens de publiceerde FDA methode. Ja, IGJ heeft contact gehad met het RIVM.

5. Rondvraag

- Geen vragen

6. Afsluiting



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06 

Datum

27 september 2019

agenda

Omschrijving	Beleidsteam Ranitidine / Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	1 oktober 2019 17:30 - 18:30 u
Vergaderplaats	Teleconferentie, zaal IGJ 18C
Kopie aan	VWS: - , managementteamlid - , beleidsmedewerker CBG: - Hugo Hurts, directeur - Ton de Boer, voorzitter - , woordvoerder IGJ: - Marina Eckenhausen, hoofd inspecteur - , coördinerend/specialistisch inspecteur - , woordvoerder - , senior adviseur

1. Opening

- Vaststellen agenda
- Vaststellen vorige verslag

2. Update huidige situatie Ranitidine - Nitrosamines

3. Besluit BT

4. Vervolg

- Communicatieplan

5. Rondvraag

6. Afsluiting

Volgende bijeenkomst:

Actiepunten:

Datum
27 september 2019

Actie

Wie

Deadline



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

██████████@igj.nl
T 06 ██████████

Datum

27 september 2019

agenda

Omschrijving	Beleidsteam Ranitidine / Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	25 september 2019, 13:00 – 14:00 u
Vergaderplaats	Teleconferentie, zaal IGJ 18E
Kopie aan	VWS: - ██████████, managementteamlid - ██████████, beleidsmedewerker CBG: - Hugo Hurts, directeur - Ton de Boer, voorzitter - ██████████, woordvoerder IGJ: - Marina Eckenhausen, hoofd inspecteur - ██████████, coördinerend/specialistisch inspecteur - ██████████, woordvoerder - ██████████, senior adviseur

1. Opening

- Vaststellen agenda

2. Update huidige situatie Nitrosamines – Ranitidines

3. Besluit BT

4. Vervolg

5. Rondvraag

6. Afsluiting

Volgende bijeenkomst: 1 oktober 2019

Datum
27 september 2019

[illegible]



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06- [redacted]

Datum

30 september 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Operationeel Team (OT) Ranitidine - Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	30 september 2019 16:30 – 17:30u
Vergaderplaats	Telefonisch
Aanwezig	VWS: - [redacted] CBG: - [redacted] - [redacted], woordvoering IGJ: - [redacted], coördinerend/specialistisch inspecteur - [redacted], coördinerend/specialistisch inspecteur - [redacted], inspecteur - [redacted], woordvoering - [redacted], senior adviseur
Afwezig	
Kopie aan	-

1. Opening

2. Update huidige situatie Ranitidine - Nitrosamines

- 10.2.g. Er zijn zes Active Pharmaceutical Ingredients (API) fabrikanten van de grondstoffen voor ranitidine, waarbij in totaal zeven CEP's bekend zijn. [redacted] heeft twee CEP's;
- 10.2.g. Van twee van deze grondstoffabrikanten, [redacted] en [redacted], is bekend dat de tot nu geanalyseerde charges grondstof de gestelde NDMA en NDEA limieten niet overschrijden;
- 10.2.g. Er zijn geen aanwijzingen dat er sprake is van vervuiling bij API fabrikant: [redacted];, Post meeting: [redacted] kan pas op 10 oktober data aanleveren;
- 10.2.g. De fabrikanten, [redacted], [redacted] en [redacted] komen boven de limiet uit.;
- Handelsvergunninghouders die grondstoffen betrekken van deze drie grondstoffabrikanten hebben op basis van gerapporteerde analysedata

door OMCL Duitsland, Swiss Medic en Singapore reeds een mogelijk productdefect gemeld voor de charges geneesmiddelen die in NL op de markt zijn. Geen van deze partijen kan echter tijdig daadwerkelijke data aanleveren.; Post meeting: [REDACTED] heeft gerapporteerd dat voor deel van producten NDMA boven limiet is, een deel van de batches is nog niet onderzocht. [REDACTED] meldt dat alle tot nu toe geteste batches boven de limiet zitten. [REDACTED] zit onder de limiet.

10.2.g

10.2.g

11.1

- [REDACTED] IGJ heeft actief contact gezocht met het RAN om verdere analyse activiteiten te coördineren en om meer informatie verzocht. Er is geen verdere informatie verstrekt.
- Het RIVM heeft bemonsterde ranitidine producten ontvangen en kan nu beginnen met de analyse. Actie [REDACTED]: update vragen planning RIVM
- De European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM) heeft de CEP van [REDACTED] ingetrokken; [REDACTED];
- Voorgaand besluit van BT: De MAH's hebben tot 30 september 2019 de tijd om aan te tonen dat de producten niet verontreinigd zijn. Als niet aangetoond kan worden dat het product veilig (zowel de grondstof als het eindproduct) is zal een recall worden geïnitieerd. Hiertoe behoren ook grondstofleveranciers die grondstoffen leveren aan (doorleverende) apotheken. Als er wordt overgegaan tot een recall betreft dat een vrijwillige recall door registratiehouders.

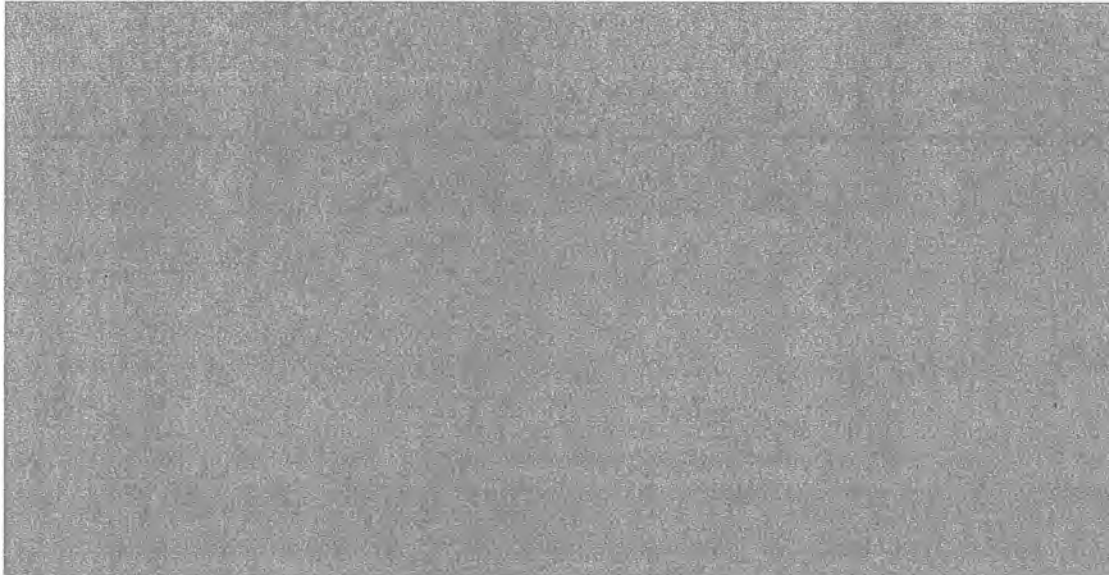
10.2.g

11.1

3. Advies van Operationeel Team (OT) aan het Beleid Team (BT)

- Het OT heeft de, maatschappelijke, politieke- en economisch- afbreuk risico's in ogenschouw genomen en komt uit op het volgende advies aan het BT:

11.1



4. Afsluiting



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

06 [redacted]@igj.nl
T 06 [redacted]

Datum
1 oktober 2019

verslag

Omschrijving	Beleid Team (BT) Ranitidine / Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	1 oktober 2019 17:30 - 18:30 u
Vergaderplaats	Teleconferentie, zaal IGJ 18C
Kopie aan	VWS: - [redacted] - [redacted] CBG: - [redacted] - [redacted] - [redacted] IGJ: - [redacted] - [redacted] - [redacted] - [redacted] - [redacted]
Omschrijving	Beleid Team Ranitidine / Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	1 oktober 2019 17:30 - 18:30 u

Opening

- Vaststellen agenda
- Vorig verslag vastgesteld

1. Update huidige situatie Ranitidine - Nitrosamines

- De IGJ heeft tot en met 30 september updates ontvangen van zowel grondstoffen fabrikanten en Manufacturing Authorisation Holders (MAH's).
- Zes van de MAH's hebben niet kunnen aantonen dat er geen sprake is van vervuiling terwijl zij wel gebruik maken van mogelijk vervuilde grondstoffen batches.
- Er is van [redacted] data ontvangen dat er geen sprake is van vervuilde batches grondstoffen. De MAH's die gebruik maken van deze grondstoffen hebben ook gemeld dat de grondstof en het eindproduct niet vervuild zijn.
- RIVM analyse: het RIVM heeft door de blokkade niet alle ranitidine houdende geneesmiddelen kunnen testen aangezien producten niet meer leverbaar waren.

10.2.g.

- Er was een tekort bekend, maar nog geen nieuwe gemeld sinds de blokkade.
- SFK geraadpleegd voor het aantal gebruikers: 44K -50 K verstrekking voor ongeveer 3 maanden, mogelijk 150 K aan chronische gebruikers van
- Volgens een grove schatting zijn er 100 tot 150K aan gebruikers van Ranitidine geneesmiddelen. Verzoek van BT aan OT om een preciezer aantal te duiden.
- Hoeveel is er aantoonbaar schoon? Weinig, n.l. < 5 %. Er is dus sprake van een markt waar al tekorten heersen, waar vervolgens door middel van de recall de rest van de markt wordt leeggehaald en < 5 % van het marktaandeel wordt geleverd door de MAH's die schoon blijken te zijn.
- 10.2.g. • Van grondstoffen leverancier [REDACTED] zijn er geen aanwijzingen dat er een NDMA vervuiling aanwezig is.
- 10.2.g. • [REDACTED] heeft een marktaandeel van 40% in handen
- Zijn er alternatieven op de markt? Omeprazol

2. Besluit BT

- Het BT besluit om het voorstel van het OT over te nemen en over te gaan tot een recall van ranitidine bevattende geneesmiddelen met API's waarvan niet door middel van tests is aangetoond dat de NDMA waarden in de grondstoffen onder de limiet op NDMA blijven. Deze recall is tweeledig: 1.) De recept plichtige ranitidine geneesmiddelen wordt teruggedroepen op patiënten-niveau. De tot nu toe bepaalde limieten zijn bepaald voor 150 en 300 mg tabletten. Gebruik van ranitidine kan oplopen tot 600 mg per dag (chronisch gebruik). De hoeveelheid geneesmiddelen die worden geslikt en het gehalte ranitidine is veel hoger en daardoor is het verhoogd risico ten opzichte van de risico's bij incidenteel ofwel niet-chronisch gebruik. 2.) De ranitidine in de vrije verkoop wordt teruggedroepen op retail niveau. Het gebruik hiervan ligt veel lager en is minder langdurig. Dit wordt opgemaakt uit de instructies in de bijsluiter, de verpakkingsgrootte en de vrij verkrijgbare sterkte.
- De gebruikers van recept plichtige ranitidine geneesmiddelen kunnen het product omruilen bij de apotheek.
- [REDACTED]: krijgen de gebruikers van retail producten geld terug op de producten die worden ingeleverd? De overheid kan niets zeggen over de geld terug regelingen in de retail. Het is aan de retailers om hier handen en voeten aan te geven. Er wordt aandacht gevraagd voor dit punt in de communicatielijn door middel van Q&A's.

3. Vervolg

- Communicatieplan:
 - Het in werking stellen van de terugroepactie vergt tijd en zorgvuldige afweging die naar schatting een week in beslag gaan nemen. Mogelijk kan er pas op woensdag 9 oktober 2019 gepubliceerd worden. De vraag is of we dit zouden kunnen versnellen. De FAGG BE heeft op 1 oktober al gepubliceerd op de eigen website. In andere landen binnen de EU zijn al een maand geleden recalls uitgeschreven.
 - Opstellen van de recall brief ligt bij IGJ in afstemming met de MAH's. Het idee is om de uiteindelijk één oranje-hand brief te laten verzenden door KNMP en een gerichte berichtgeving op de website te publiceren.

- o Alleen melden welke batches op de markt mogen blijven? Deze optie wordt besproken met KNMP. Voorgesteld wordt om het op het gesloten deel van de KNMP website alle batchnummer op te nemen.
- Operationalisering van het besluit,
 - o [REDACTED] zal contact hebben met de KNMP om hen op de hoogte stellen van het besluit en vragen om samen met IGJ een expertteam te vormen die de verder operationalisatie (IGJ en KNMP).
 - o Oprichten van een expertteam: KNMP-leden en IGJ: [REDACTED] (woensdag), vanaf donderdag [REDACTED], [REDACTED], en de woordvoerders van zowel KNMP en IGJ.
- Alle mogelijke stakeholders inventariseren ([REDACTED])
 - o zorgverzekeraars NL
 - o Patiënten federatie
 - o LHV
 - o Drogisten
 - o Etc.
- Bewindspersoon inlichten na het BT
 - o De IGJ licht de bewindspersoon in over de situatie omtrent ranitidine en de op handen zijnde recall.
 - o VWS licht de Kamer in middels een kamerbrief maar niet direct. pas als de recall wordt ingezet (VWS).

4. Rondvraag

- [REDACTED]: zijn we het eens met de kwalificatie van 'nihil' en 'zeer klein' als bewoording in verdere communicatie? Dit moet onderwerp van gesprek worden binnen het expertteam operationalisatie in het te vormen expertteam van KNMP en IGJ.

5. Afsluiting

- Volgende bijeenkomst BT: maandag 7 oktober
- OT leden kunnen in tussentijd altijd een beroep doen op het BT als dat voor de volgende bijeenkomst van het BT nodig is.

Actie punten:

- Verzoek van BT aan OT om een preciezer aantal ranitidine geneesmiddelen gebruikers te duiden dan de huidige grove schatting van 100 – 150 K.
- [REDACTED] contacteert op 2 oktober 2019 de KNMP om het besluit mee te delen en verzoek om een expertteam te vormen om het besluit verder te operationaliseren.
- [REDACTED] geeft woensdag richting aan de expertteam: operationalisatie recall ranitidine. Vanaf donderdag weer bij [REDACTED].
- [REDACTED] inventariseert alle betrokken stakeholders en neemt die op in het communicatieplan.
- IGJ licht de bewindspersoon in (inmiddels gedaan).
- VWS licht de kamer in op het moment dat de recall wordt gepubliceerd, 9 oktober 2019.



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06-

Datum
4 oktober 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Operationeel Team (OT) Ranitidine - Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	4 oktober 2019 12:30 – 13:30u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 19Z-F
Aanwezig	VWS: - [redacted] CBG: - [redacted], woordvoering IGJ: - [redacted], afdelingshoofd - [redacted], teamcoördinator - [redacted], coördinerend/specialistisch inspecteur - [redacted], inspecteur - [redacted], inspecteur - [redacted], woordvoerder - [redacted], senior adviseur KNMP: (belt later in dan werkelijke start van OT) - [redacted], woordvoerder - [redacted], bureausecretaris
Afwezig	
Kopie aan	-

1. Opening

2. Update huidige situatie Ranitidine – Nitrosamines

Limieten NDMA bij kinderen

Grens gebruik van kinderen NDMA.

- Moet er voor kinderen een andere limiet gelden? Er is geen reden om af te wijken in de limieten voor kinderen en we kunnen dat voldoende voor de bühne verwoorden.
 - o > 12 jaar worden volwassen doseringen gebruikt,

- o < 12 jaar mg per kilogram
- o 0,16 ppm voor volwassen bij 600 mg

10.2.g.

Het ranitidinegeneesmiddel van [REDACTED] is schoon.

- Contra-expertise bij RIVM van de analyseresultaten worden in de loop van volgende week verwacht.
- Kunnen we info krijgen van in Nederland beschikbaar doorgeleverde bereidingen met analyse-uitslagen op grondstof of eindproduct? [REDACTED] maakt hier een overzicht van.

3. Besluit OT

Voorstel aan BT

10.2.g.

10.2.g.

1. Recallbrief aan apotheekhoudende en groothandelaren over de receptplichtige ranitidinegeneesmiddelen. Recall op patiënniveau. Verzending vanmiddag door de Vereniging van Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) via de spoedprocedure. Hiermee ligt de brief op zaterdag bij de apotheekhoudenden. De KNMP heeft geen bezwaar geuit en verzoekt de brief van te voren te ontvangen. Dit is op het zelfde moment als de VIG die ontvangt.
2. Recall op retailniveau middels een recallbrief aan de drogisterijen en de retail via de twee fabrikanten die ranitidine leveren aan de drogisterijen, zijnde [REDACTED], [REDACTED]. Geen volledige dekking gegarandeerd. Vandaag te verzenden aan de groothandels die de drogisterijen beleveren.
3. Voor de doorgeleverde bereidingen (ranitidinedrank voor kinderen) is van één leverancier [REDACTED] bewezen dat deze NDMA vrij is. Deze hoeft niet gerecalled te worden. Van de andere 6 leveranciers wordt de informatie verzameld. Het voorstel is om hiervan ook een recall in gang te zetten op patiënniveau. We weten nog niet of de betrokken doorleveraars vandaag kunnen initiëren.

Toelichting:

10.2.g.

- Er loopt nog een contra-expertise bij het RIVM om toch nog batches doorgeleverde bereidingen (ranitidinedrank voor kinderen) beschikbaar te krijgen. Dat wordt in de loop van volgende week verwacht. De reden hiervan is dat we niet verwachten dat [REDACTED] een tekort kan voorkomen.
- Vandaag publiceert de IGJ een persbericht. De tekst hiervan zal nog voor akkoord aan het BT worden voorgelegd.

KNMP belt in:

10.2.g.

- Voorstel van OT naar BT, als overgenomen dan terugkoppeling
- Recall MAH's door VIG brief op 4 oktober 2019. Naar apotheekhoudenden, [REDACTED] staan in de oranje hand, want kan in de apotheek liggen.
- OTC-producten retail, via de registratiehouders, de verwachting is vandaag informatie uit te sturen. 100% dekking is niet gegarandeerd, maar morgen informatie in de winkel.
- De recall van receptplichtige ranitidinegeneesmiddelen zal plaatsvinden op patiënniveau.
- Doorgeleverde bereiding: van 7 leverancier is er één bewezen NDMA vrij en de andere worden gerecalled. Contraexpertise door het RIVM loopt, mochten daar andere resultaten uit voortkomen volgen de mededelingen en worden deze alsnog vrij gegeven.
- Als de VIG de brief van de IGJ ontvangt krijgt ook de KNMP een afschrift.

4. Vervolg

5. Rondvraag

6. Afsluiting

Volgende bijeenkomst:



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Datum
4 oktober 2019

interne nota

Aan
Van
Telefoonnummer 06
Via
Kopie
Onderwerp Ranitidine

Voorstel OT voor besluitvorming BT

1. Recall brief aan apotheekhoudende en groothandelaren over de receptplichtige ranitidinegeneesmiddelen. Recall op patiënniveau. Verzending vanmiddag door de Vereniging van Innovatieve Geneesmiddelen (VIG) via de spoedprocedure. Hiermee ligt de brief op zaterdag in bij de apotheekhoudenden. De KNMP heeft geen bezwaar geuit en verzoekt de brief van te voren ontvangen. Dit is op het zelfde moment als de VIG die ontvangt.
2. Recall op retail niveau middels een recallbrief aan de drogisterijen en de retail via de twee fabrikanten die ranitidine leveren aan de drogisterijen, zijnde [REDACTED], [REDACTED]. Geen volledige dekking gegarandeerd. Vandaag te verzenden aan de groothandels die de drogisterijen beleveren.
3. Voor de doorgeleverde bereidingen (ranitidinedrank voor kinderen) is van één leverancier [REDACTED] bewezen dat deze NDMA vrij is. Deze hoeft niet gerecalled te worden. Van de andere 6 leveranciers wordt de informatie verzameld. Het voorstel is om hiervan ook een recall in gang te zetten op patiënniveau. We weten nog niet of de betrokken doorleveraars vandaag kunnen initiëren.

Toelichting:

- Er loopt nog een contra-expertise bij het RIVM om toch nog batches doorgeleverde bereidingen (ranitidinedrank voor kinderen) beschikbaar te krijgen. Dat wordt in de loop van volgende week verwacht. De reden hiervan is dat we niet verwachten dat [REDACTED] een tekort kan voorkomen.
- Vandaag publiceert de IGJ een persbericht. De tekst hiervan zal nog voor akkoord aan het BT worden voorgelegd.



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

06 [redacted]@igj.nl

Datum
30 oktober 2019

agenda

Omschrijving	Operationeel Team Ranitidine / Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	30 oktober 2019 11:15 – 12:00 u
Vergaderplaats	Teleconferentie, IGJ 19Z-B
Kopie aan	VWS:
	- [redacted]; coördinerend beleidsmedewerker
	CBG:
	- [redacted]; senior medewerker behandelen en ontwikkelen en
	- [redacted], woordvoerder
	IGJ:
	- [redacted], coördinerend/specialistisch inspecteur
	- [redacted], coördinerend/specialistisch inspecteur
	- [redacted], inspecteur
	- [redacted], woordvoerder
	- [redacted], senior adviseur

1. Opening

2. Update huidige situatie Ranitidine – Nitrosamines

- Resultaten ranitidine en communicatie naar publiek, MAH's, doorleverende apotheken en grondstofleveranciers

3. Besluit OT

Besluiten van het OT aan de hand van de bijlage.

- Casus [redacted] illustratief voor alle MAHs (informatie aangevuld op basis van opmerkingen).
- Casus [redacted] illustratief voor doorleverende apotheken en grondstofleveranciers.
- Voorstel aan BT i.v.m. communicatie- en bemonsteringsbeleid nodig?

4. Vervolg

5. Rondvraag

10.2.g.

10.2.g.

6. Afsluiting

Datum
30 oktober 2019

Volgende bijeenkomst:

Actiepunten:

.....		
Actie	Wie	Deadline
.....		



Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06-

Datum

6 november 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Operationeel Team (OT) Ranitidine - Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	30 oktober 2019 11:15 – 12:00u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 19Z-F
Aanwezig	VWS: - ; coördinerend beleidsmedewerker CBG: - ; Senior medewerker behandelen en ontwikkelen en - , coördinerend specialistisch adviseur IGJ: - ; teamcoördinator, - ; inspecteur, - ; woordvoerder en - ; senior adviseur.
Afwezig	- , woordvoerder (VWS) en - , woordvoerder (CBG)
Kopie aan	- , afdelingshoofd farmaceutische producten (IGJ)

1. Opening

2. Update huidige situatie Ranitidine

Resultaten ranitidine en communicatie naar publiek, Manufacturing Authorisation Holders (MAH's), doorleverende apotheken en grondstofleveranciers

- Gros van de batches boven de limiet, (grondstoffabrikant) en (doorleverende apotheek) beide onder de Limit of Quantitation (LoQ). Van is nu alleen de grondstof geanalyseerd, er zijn nog geen resultaten van het eindproduct bekend.
- Er is geconstateerd dat er mogelijk degeneratie van eindproduct plaatsvindt naar gelang de producten langer bewaard zijn.
- Voorstel:

10.2.g.

10.2.g.

11.1

11.1

- [REDACTED] is al bekend met de resultaten aangezien zij zelf RIVM benaderd hebben voor analyse van producten en de IGJ het RIVM de contra-expertise laten uitvoeren van nog meer batches van [REDACTED].
- Zo snel mogelijk een persbericht maar niet voordat de resultaten van de drank van [REDACTED] (het enige product dat we op de markt hebben gelaten dus) bekend zijn. Een voorzet van het persbericht zal langs het OT worden gestuurd voor input.
- Het CBG zal een voorzet voor communicatie doen aan het OT over ranitidine drank en de kleine patiëntjes.

10.2.g.

10.2.g.

3. Besluit OT

Besluiten van het OT aan de hand van de interne nota 'Casus voorstellen: [REDACTED] en [REDACTED]' in de bijlage. De besluiten van het OT zijn het voorstel voor het BT.

10.2.g.

- **Casus [REDACTED] illustratief voor alle MAH's.**

11.1

11.1

11.1

11.1

- **Voorstel aan OT aan Beleid Team i.v.m. communicatie- en bemonsteringsbeleid nodig?**

Antwoord: ja, in een schriftelijke ronde

- 4. Vervolg**
- 5. Rondvraag**
- 6. Afsluiting**

Volgende bijeenkomst:



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

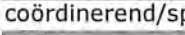
Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06 

Datum

6 november 2019

agenda

Omschrijving	Beleidsteam Ranitidine
Vergaderdatum en -tijd	8 november 2019 12:00 – 13:00u
Vergaderplaats	Teleconferentie, zaal IGJ 18C
Kopie aan	VWS: - Marcel van Raaij, directeur - , managementteamlid - , beleidsmedewerker CBG: - Hugo Hurts, directeur - Ton de Boer, voorzitter - , woordvoerder IGJ: - , afdelingshoofd - , teamcoördinator - , coördinerend/specialistisch inspecteur - , woordvoerder - , senior adviseur

1. Opening

- Vaststellen-agenda
- Vaststellen vorige verslag, 1 oktober 2019

2. Update huidige situatie Ranitidine**3. Besluit BT**

De voorstellen van het OT aan het BT staan in de bijgevoegde interne nota. In geval van een positief besluit ok vast een concept persbericht en concept brieven aan grondstofleveranciers en de apothekers.

4. Vervolg**5. Rondvraag****6. Afsluiting**

Volgende bijeenkomst:

Datum
6 november 2019

Actiepunten:

Actie	Wie	Deadline



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Duchefa Farma B.V.
A.Hofmanweg 71
2031 BH Haarlem
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Datum : 06 november 2019

Kenmerk: 2026450/2380149

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte mevrouw [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) d.d. heeft uw firma monsters grondstof ranitidine-HCl ingestuurd naar het RIVM. Dit verzoek van de IGJ kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op deze grondstof ranitidine-HCl om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld.

Naam product	Charge nummer	Chargenummer fabrikant	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine	5287	0043406	Grondstof	[REDACTED]
Ranitidine	5288	0043409	Grondstof	
Ranitidine	5830	R-010PD0816CEP	Grondstof	
Ranitidine	6198	R-005PD0417CEP	Grondstof	
Ranitidine	6502	R-020PD0917CEP	Grondstof	
Ranitidine	6782	Niet bekend	Grondstof	

10.2.g.

Datum

06 november 2019

Hervatting levering

Indien u voor andere charges ranitidinegrondstof kunt aantonen dat het gehalte NDMA niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten. De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Fagron Nederland B.V.
Venkelbaan 101
2908 KE Capelle a/d IJssel
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Datum : 06 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Kenmerk: 2026450/2380078

Geachte mevrouw [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) d.d. 04 oktober 2019, heeft u monsters grondstof ranitidine-HCl ingestuurd naar het RIVM. Dit verzoek van de IGJ kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op deze grondstof ranitidine-HCl om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld.

Naam product	Charge nummer	Houdbaarheid	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine-HCl	15D21-B07	21-04-2020	Grondstof	[REDACTED]
Ranitidine-HCl	16A13-B04	30-11-2020	Grondstof	
Ranitidine-HCl	16I27-B05	31-07-2021	Grondstof	
Ranitidine-HCl	17F22-B05	30-04-2022	Grondstof	
Ranitidine-HCl	18F08-B01	31-03-2023	Grondstof	

10.2.g

Datum

06 november 2019

In uw e-mail van vrijdag 18 oktober heeft u aangegeven dat de chargenummers betrekking hebben op de volgende chargenummers van de producent:

Charge nummer FSNL	Chargennummer producent	Producent
15D21-B07	RH 648 03 15	
16A13-B04	RH 335 12 15	
16I27-B05	RH 476 09 16	
17F22-B05	RH/05 2017 0671	
18F08-B01	RH 397 05 18	

Hervatting levering

Indien u voor andere charges ranitidinegrondstof kunt aantonen dat het gehalte NDMA niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten. De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



A small rectangular area that has been redacted, likely containing the name of the official.

Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij


@igj.nl
T 06-

Datum

8 november 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Beleid Team (BT) Ranitidine
Vergaderdatum en -tijd	8 november 2019 12:00 – 13:00u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 18Z-C
Aanwezig	VWS: - Marcel van Raaij, directeur en - , beleidscoördinator. CBG: - Hugo Hurts, directeur, - Ton de Boer, voorzitter, - , senior medewerker behandelen en ontwikkelen en - , woordvoerder. IGJ: - , afdelingshoofd, - , coördinerend/specialistisch inspecteur, - , woordvoerder en - , senior adviseur.
Afwezig	VWS: - , managementteamlid IGJ: - Marina Eckenhausen, hoofd inspecteur
Kopie aan	

1. Opening

- Vast stellen agenda
- Het verslag van 1 oktober 2019 is ongewijzigd vastgesteld

2. Update huidige situatie Ranitidines

Momenteel zijn er geen ranitidine product op de markt behalve het product dat aantoonbaar een gehalte NDMA bevatte onder de gestelde limiet van 0.16 ppm. De eerste partijen melden zich bij de IGJ en vragen of zij weer product op de markt mogen zetten mits dit product voldoet aan de gestelde voorwaarde dat het gehalte NDMA minder dan 0,16 PPM is.

3. Besluiten van BT

Casus []: Mogen batches die gerecalled zijn onder de 0,16 ppm weer op de markt?

10.2.g

Vraag 1a: Mogen batches die gerecalled zijn uit de drogisterijen en waarvan nu duidelijk is geworden dat de batch werkzame stof die daarin verwerkt is onder de gestelde limiet van 0,16 ppm zit, weer op de markt gezet worden?

Antwoord OT: ja,

Reactie BT:

[] heeft tests uitgevoerd en de limiet blijkt lager te liggen dan de gestelde norm. Deze testresultaten kunnen opgevraagd worden.

10.2.g

In principe is het zo dat als een firma kan aantonen onder de gestelde limiet te blijven zij weer mogen leveren aan de markt. Het CBG geeft aan dat de CEP van [] is volgende week mogelijk geschorst gaat worden. Dan is het voor [] onmogelijk nieuwe batches grondstof van [] te verkrijgen. Dit is echter een casus die nu nog niet speelt. Nu ligt de vraag voor of geneesmiddelen bereid uit grondstof van een leverancier waarvan de CEP nog niet is ingetrokken of die bereid zijn voordat de CEP is ingetrokken toegepast kunnen worden. De IGJ hanteert in veel voorkomende gevallen het beleid dat batches voor intrekken CEP gebruikt mogen worden mits verder in order bevonden.

10.2.g

10.2.g

Nu zou het eindproduct op de markt terug kunnen keren want het heeft momenteel een geldige CEP. Momenteel hebben we geen inhoudelijke, juridische of regulatoire redenen de producten te weren. Maar we weten dat de CEP van de grondstoffenleverancier volgende week wordt ingetrokken. Dit is mogelijk moeilijk uit te leggen. Zijn we nog een betrouwbare overheid als we nu iets toelaten en volgende week de situatie hebben dat nieuwe batches van de werkzame stof niet meer gebruikt kunnen worden.

In de wetenschappelijke discussie over dit onderwerp is naar voren gekomen dat het mogelijk is dat bij bewaring ranitidine ontleeft en de vervuiling met NDMA daarom in de tijd kan toenemen.. De IGJ kan als voorwaarde voor terugkeer op de markt stellen dat de eindproduct in de tijd gevolgd worden en gecontroleerd wordt of deze inderdaad onder de limiet blijven. Het kan dan dus zijn dat producten bij toelating op de markt onder de limiet zitten en in de toekomst teruggeroepen moeten worden omdat ze na verloop van tijd door middel van ontleding boven de limiet komen.

Hoe gaan we in de toekomst om met de rantidinedrank? Er is een patiëntenbehoefte aan het product maar mogelijk geen batches die aan de behoefte kunnen voldoen. Er zijn patiëntengroepen (kinderen) waarvoor het product urgent is. Mag dat een afweging zijn om het product dat bereid is uit een grondstof zonder CEP toch toe te laten? De gebruiksduur is slechts een paar weken en daarmee is de periode tot mogelijkheid tot ontleding vrij kort.

Antwoord BT: akkoord, maar er worden drie voorwaarden gesteld 1.) regulatorisch moet het in orde zijn, 2.) de hoeveelheid NDMA in het ranitidineproduct en de grondstof moet onder de limiet van 0,16 ppm zijn, waarbij de IGJ van de MAH analyseresultaten wil zien die dat bevestigen en 3.) fabrikanten moeten de

producten (grondstof en eindproduct) volgen in de tijd opdat de toename van NDMA (door middel van ontleding) de grens niet overschrijdt. Ook daarvoor wil IGH de analyseresultaten zien die dat bevestigen.

Vraag aan het OT:

Hoe gaat dat dan in de toekomst? Straks is er geen CEP meer, dan kunnen de producten met de grondstof zonder die CEP niet op de markt komen. BT heeft daarover nu nog geen standpunt ingenomen. Dit vraagstuk vraagt eerst voorbereiding in OT, zowel voor de OTC-kant van de zaak als voor de ranitidine-producten met waar een unmet medical need speelt.

Vaststellen van standpunt op welke gronden een CEP wordt ingetrokken? Gaat het dan om feitelijke kwaliteitsdefecten of is het juist risico gestuurd of meer procedureel/juridisch.

Vraag 1b: Indien het antwoord op 1a ja is, mogen dan ook de doosjes weer op de markt gezet zijn die al in de drogisterijen gelegen hebben, of alleen de doosjes die binnen de muren van de groothandel of [REDACTED] hebben gelegen?

10.2.g

Antwoord OT: alleen die doosje mogen in de markt worden gebracht waarvan de groothandel en/of [REDACTED] kunnen garanderen dat deze voldoen aan de GDP richtlijnen en de voor het product voorgeschreven wijze van opslag.

10.2.g

Antwoord BT: akkoord, mits aangetoond kan worden dat de producten voldoet aan de GDP en voorwaarden gesteld in de richtlijnen voor de opslag van geneesmiddelenproducten.

Vraag 2: Mag [REDACTED] nieuwe batches op de markt zetten als ze kunnen aantonen dat er grondstof in zit die onder de limiet zit? En moet [REDACTED] ons dan vooraf toestemming vragen en die getallen laten zien?

10.2.g

10.2.g

Antwoord OT: ja. [REDACTED] moet analyseresultaten van de grondstof en het eindproduct tonen. Zie hiervoor ook de brief MAH en doorleverende apotheken. De MAH/apotheek bij melding van uitgifte aan de IGJ. De MAH/apotheek moet in het eindproduct ook gehalte NDMA gaan volgen en IGJ informeren over toenemende gehalten (regulier proces voor MAH/apotheek, namelijk melding van productdefect gebaseerd op een out of specification of out of trend). Alle Certification Of Suitability (CEP's) van de grondstoffabrikanten, behalve die van [REDACTED], zijn ingetrokken door de EDQM. [REDACTED] gebruikt grondstoffen van [REDACTED]. Normaal gesproken kunnen batches alleen betrokken en toegepast worden als de leverancier een CEP heeft. Batches gemaakt voor intrekking van de CEP door EDQM zouden mogelijk nog toegepast kunnen worden mits ze voldoen aan de gestelde eisen.

10.2.g

10.2.g
10.2.g

Antwoord BT: akkoord

Vraag 3: Wat gaat dit betekenen voor communicatie? Moeten wij op onze website actief communiceren dat er weer batches beschikbaar komen? Alleen onze reactieve Q&A updaten?

Antwoord OT: Reactieve Q&A wordt geüpdatet. In persbericht wordt gemeld dat batches beschikbaar kunnen komen indien de MAH of apotheek kan garanderen dat de grondstof en het eindproduct voldoen.

Antwoord BT: akkoord

Vraag 4: Gaan we actief monsters opvragen van geproduceerde batches en die aan het RIVM geven voor contra-analyse?

Antwoord OT: IGJ gaat het RIVM geen opdracht geven alle batches die op de markt komen te gaan testen omdat de IGJ inzage heeft in de analysecertificaten, Indien er echt charges op de markt gaan komen zal RIVM steekproefsgewijze analyse uitvoeren conform standaard wijze peilstation. Analyse van DS door MAH/apotheken mag ook buiten EU plaatsvinden en eindproduct binnen EU conform geneesmiddelenwet.

Toelichting [REDACTED]: sommige MAH's willen de resultaten van RIVM als een soort van vrijgifte certificaat te laten gelden. De verantwoordelijkheid ligt bij de fabrikant en de IGJ heeft geen rol in deze. IGJ wil niet een standaard analyse vragen aan RIVM aangezien we anders de rol en verantwoordelijkheid van de MAH's overnemen.

Antwoord BT: akkoord

10.2.g

Vraag 5: De vragen die [REDACTED] nu gesteld heeft, zijn niet door de andere MAH's gesteld. Maar ook zij krijgen misschien nieuwe data en zien dan dat batches goed zijn. Moeten we hierover actief naar de andere MAH's communiceren?

10.2.g

Antwoord OT: een groot deel van de antwoorden aan [REDACTED] zal verwerkt worden in de brief aan de MAH's/doorleverende apotheken waarin de resultaten van de analyse gemeld worden. Impliciet geef je dan aan bij de partijen dat [REDACTED] wel mag en andere niet. Daarop wordt reactie verwacht.

10.2.g

Antwoord BT: Akkoord

10.2.g

Casus [REDACTED] illustratief voor doorleverende apotheken en grondstofleveranciers.

Vraag 1: Is het OT het ermee eens dat grondstoffen niet in een EU lab op NMDA getoetst hoeven te worden en eindproducten wel en dat er dus geen uitzonderingen op de geneesmiddelen wet gemaakt gaan worden?

Antwoord OT: akkoord. Eindproducten moeten in EU geanalyseerd worden, grondstoffen mogen ook in een derde land geanalyseerd worden.

10.2.g

Toelichting: [REDACTED] is een handelaar in grondstoffen en je hebt apotheken die rechtstreeks de werkzame stof bij de fabrikant inkopen.

Antwoord BT: akkoord

Vraag 2: Is het OT het ermee eens dat we voor bemonstering en eerste vrijgifte van grondstoffen het beleid van eindproducten volgen.

Antwoord OT: akkoord.

Antwoord BT: akkoord

4. Vervolg

10.2.g.

- besluiten uitvoeren, schriftelijk afstemming van persbericht en de brieven
- Op korte termijn een nieuw OT om 1A verder uit werken. Dit kan in de loop van volgende week plaatsvinden nadat de CEP van [REDACTED] is ingetrokken. EDQM zal daar informatie over verstrekken. Het voorstel is om het volgende OT te laten plaatsvinden op 15 november 2019.

5. Rondvraag

- CBG [REDACTED]: criticality vraag? Momenteel heeft het CBG geen inzicht. Vanuit de IGJ zullen we navraag doen en de informatie delen zo gauw we die hebben ontvangen.
- Opmerking: in sommige landen zijn er nog steeds batches op de markt.

6. Afsluiting



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Tiofarma B.V.
Benjamin Franklinstraat 5
3261 LW Oud-Beijerland
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Datum : 11 november 2019

Kenmerk: 2026450/2379944

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer ,

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) d.d. 04 oktober 2019, heeft u grondstof ranitidine-HCl ingestuurd naar het RIVM. Dit verzoek van de IGJ kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op deze grondstof ranitidine-HCl om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidineproducten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyse vermeld.

Naam product	Charge nummer	Houdbaarheid	Toedieningsvorm	Gehalte NDMA
Ranitidine-HCl	211584.1		Grondstof	

10.2.g

Hervatting levering

Indien u voor andere charges ranitidinegrondstof kunt aantonen dat het gehalte NDMA niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt, dan wel inzetten voor bereidingen. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

Datum

11 november 2019

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte van producten voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte NDMA in de grondstof mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Accord Healthcare B.V.
T.a.v. [redacted]
Winthontlaan 200
3526 KV UTRECHT
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2407630

Datum : 12 november 2019
Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte mevrouw [redacted],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn meer dan 60 monsters van ranitidinetabletten en grondstof daarvoor onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

Van de producten van Accord Healthcare B.V. waren geen monsters voor analyse beschikbaar. Voor vrijwel alle producten van andere vergunninghouders geldt echter dat, teruggerekend naar het gehalte in de grondstof, de gevonden waarden boven de maximaal als veilig beschouwde 0,16 ppm lagen. Dit werd ook gezien in monsters van grondstofhandelaren. Voor het hervatten van de levering zijn daarom na overleg tussen VWS, CBG en IGJ enkele voorwaarden opgesteld.

Datum

12 november 2019

Hervatting van de levering

Indien u voor charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



A small rectangular area that has been redacted, likely containing the name of the official.

Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Apotex Nederland B.V.
T.a.v. de heer E. van Bergen
Archimedesweg 2
2333 CN LEIDEN
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388271

Datum : 12 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer Van Bergen,

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) is een monster van het product *Kruidvat maagzuurremmer ranitidine 75 mg, filmomhulde tabletten* onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyse vermeld in ppm ($\mu\text{g/g}$), terug gerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine, Kruidvat	28386=25750	3550897		Tabletten	

10.2.g

10.2.g

Datum

12 november 2019

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



A small rectangular area that has been redacted, likely containing the name of the inspector.

Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Aurobindo Pharma B.V.
T.a.v. [redacted]
Baarnsche Dijk 1
3741 LN BAARN
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388282

Datum : 12 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [redacted],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn monsters van het ranitidineproduct van de firma Aurobindo onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

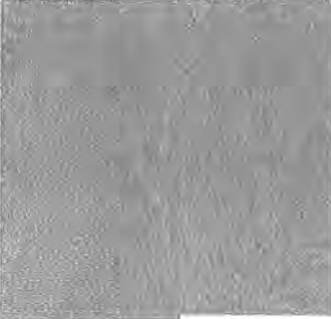
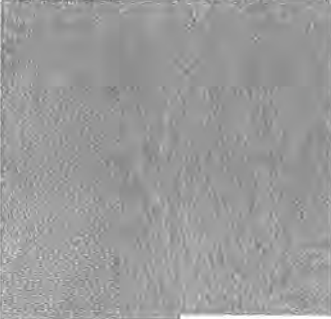
Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Datum
12 november 2019

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Gehalte NDMA
Ranitidine 150 mg	25047	218013		
Ranitidine 300 mg	25048	218017		
Ranitidine 150 mg	119027	NCSA19018-B		
Ranitidine 150 mg	119027	NCSA19018-B		
Ranitidine 150 mg	119027	NCSA19013-A		
Ranitidine 300 mg	119028	NCSA19004-A		
Ranitidine 300 mg	119028	NCSA19009-A		

10.2.g

10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

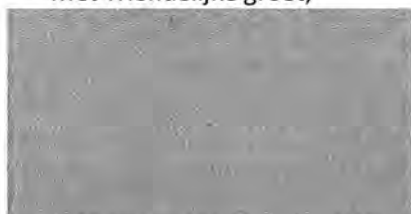
De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Mylan B.V.
T.a.v. [redacted]
Postbus 167
1180 AD Amstelveen
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388383

Datum : 12 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [redacted],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn monsters van het ranitidineproduct van de firma Mylan onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine 150 mg	22359	KC10219A	[redacted]	Tablet	[redacted]
Ranitidine 150 mg	22359	KC10319A		Tablet	
Ranitidine 150 mg	22359	KC10119A		Tablet	
Ranitidine 150 mg	22359	KC10219A		Tablet	
Ranitidine 300 mg	22360	KD10119A		Tablet	

10.2.g

10.2.g

Datum

12 november 2019

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

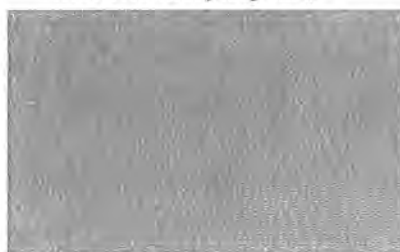
De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Omega Pharma Nederland B.V.
T.a.v. [REDACTED]
Postbus 6612
3003 AP ROTTERDAM
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/240740

Datum : 12 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn monsters van het ranitidineproduct *Zantac 75 mg tabletten* onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyse vermeld in ppm ($\mu\text{g/g}$), terug gerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Zantac 75	18864	18009	[REDACTED]	Tabletten	[REDACTED]
Zantac 75	18864	19001	[REDACTED]	Tabletten	[REDACTED]

10.2.g

10.2.g

Datum

12 november 2019

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

TEVA Nederland B.V.
T.a.v. [redacted]
Postbus 552
2003 RN HAARLEM
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388286

Datum : 12 november 2019
Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [redacted],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) zijn monsters van het ranitidineproduct van de firma TEVA onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Datum
12 november 2019

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine 150 mg	31479	18986		Tablet	
Ranitidine 150 mg	31479	19248		Tablet	
Ranitidine 150 mg	31479	19290		Tablet	
Ranitidine 300 mg	31480	18796		Tablet	
Ranitidine 300 mg	31480	19173		Tablet	
Ranitidine 300 mg	31480	19174		Tablet	

10.2.g



10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

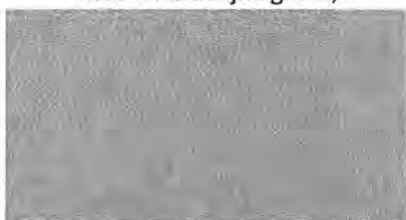
De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Brocacef Ziekenhuisfarmacie
T.a.v. [REDACTED]
De Amfoor 1
5807 GW OOSTRUM
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388288

Datum : 13 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft u monsters van grondstof en drank op basis van ranitidine voor onderzoek naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gestuurd. Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	Charge nummer	Expiratie- datum	Gehalte NDMA
Ranitidine HCl grondstof	006782.05	[REDACTED]	[REDACTED]
Ranitidine drank 15 mg/ml	190801106		
Ranitidine drank 15 mg/ml	190618001		

10.2.g

Datum

13 november 2019

10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, dan kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

CEBAN B.V.
T.a.v. [REDACTED]
Kapittelweg 22
4827 HG BREDA
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388295

Datum : 13 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft u monsters van drank op basis van ranitidine voor onderzoek naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gestuurd. Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	Charge nummer	Expiratie- datum	Gehalte NDMA
Ranitidine drank 15 mg/ml	181231-016	[REDACTED]	[REDACTED]
Ranitidine drank 15 mg/ml	190724-004		
Ranitidine drank 15 mg/ml	180717-006		

10.2.g

Datum

13 november 2019

10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, dan kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

GlaxoSmithKline B.V.
T.a.v. [REDACTED]
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ ZEIST
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2407861

Datum : 13 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) is een monster van het product *Zantac injectie 50 mg/2 ml* onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyse vermeld in ppm ($\mu\text{g/g}$), terug gerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Zantac injectie 50 mg/2 ml	11141	UT2L	[REDACTED]	Oplossing	[REDACTED]

10.2.g

10.2.g

Datum

13 november 2019

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Pharmaline B.V.
Münsterstraat 4
7575 ED OLDENZAAL
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Datum : 13 november 2019

Kenmerk: 2026450/2380344

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer 

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) d.d. 04 oktober 2019, heeft u monsters grondstof ranitidine-HCl ingestuurd naar het RIVM. Dit verzoek van de IGJ kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op deze grondstof ranitidine-HCl om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

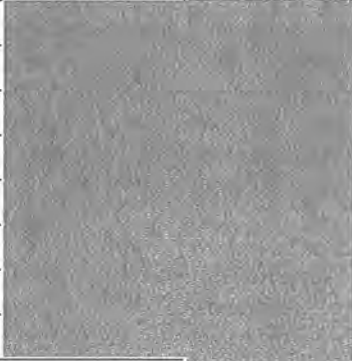
Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Datum
13 november 2019

Naam product	Charge nummer	Expiratie- datum	Gehalte NDMA
Ranitidine grondstof	17F22B05346089		
Ranitidine grondstof	18F08B01356958		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000296713		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000293418		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000289511		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000296715		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000295618		
Ranitidine drank 15 mg/ml	C277-000301381		

10.2.g



10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Sandoz B.V.
T.a.v. [redacted]
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388284

Datum : 13 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte mevrouw [redacted],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) is een monster van het ranitidineproduct van de firma Sandoz onderzocht door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Datum

13 november 2019

Naam product	RVG nummer	Charge nummer	Expiratie-datum	Vorm	Gehalte NDMA
Ranitidine 150 mg	21969	JX5567		Tablet	
Ranitidine 300 mg	21970	HR7718		Tablet	
Ranitidine 300 mg	21970	JU1731		Tablet	
Ranitidine 300 mg	21970	JK8556		Tablet	

10.2.g



10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor andere charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Verenigde Apotheken Limburg
Centrale VAL Apotheek
Galjoenweg 79
6222 NT MAASTRICHT
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388295

Datum : 13 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft u monsters van drank en grondstof ranitidine voor onderzoek naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gestuurd. Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	Charge nummer	Expiratie- datum	Gehalte NDMA
Ranitidine drank 15 mg/ml	VG181001005		
Ranitidine drank 15 mg/ml	VG181002004		
Ranitidine 1,31 g grondstof	R-080PD0814		
Ranitidine 2,56 g grondstof	R-081PD0219CEP		

10.2.g

Datum

13 november 2019



10.2.g

10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, dan kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

██████████@igj.nl
T 06 ██████████

Datum

15 november 2019

agenda

Omschrijving	Operationeel Team (OT) Ranitidine
Vergaderdatum en -tijd	18 november 2019 13:00 – 14:00 u
Vergaderplaats	Teleconferentie, IGJ 18Z-C
Kopie aan	VWS: - ██████████; coördinerend beleidsmedewerker CBG: - ██████████; senior medewerker behandelen en ontwikkelen en - ██████████, woordvoerder IGJ: - ██████████, coördinerend/specialistisch inspecteur - ██████████, coördinerend/specialistisch inspecteur - ██████████, inspecteur - ██████████, woordvoerder - ██████████, senior adviseur

1. Opening

- Verslaglegging OT Ranitidine van 30 oktober 2019

2. Update huidige situatie Ranitidine**3. Verzoek van OT aan BT**

- Verzoek van Beleid Team aan Operationeel Team tot verdere uitwerking van vraag 1a in de casus ██████████. Zie hiervoor de interne nota voor de weergave van de discussie tijdens met Beleid Team (BT) van 8 november 2019.

4. Besluit OT**5. Vervolg****6. Rondvraag****7. Afsluiting**

10.2.g

Datum
18 november 2019

Volgende bijeenkomst:

Actiepunten:

.....		
Actie	Wie	Deadline
.....		



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Euro-Chemicals B.V.
T.a.v. [REDACTED]
Postbus 74
7570 AB OLDENZAAL
Nederland

Geneesmiddelen en
Medische Technologie

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388291

Datum : 15 november 2019
Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte mevrouw [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) d.d. 04 oktober 2019, heeft u een monster grondstof ranitidine-HCl gestuurd naar het RIVM. Dit verzoek van de IGJ kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op deze grondstof om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartenen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van 0,16 ppm gesteld door de IGJ, te voldoen.

Resultaten

In onderstaande tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld.

Naam product	Charge nummer	Chargenummer producent	Expiratie-datum	Gehalte NDMA
Ranitidine-HCl	211584.1	R-002DC0518CEP	[REDACTED]	[REDACTED]

10.2.g

Datum
06 nov 2019

Hervatting levering

Indien u voor andere charges ranitidinegrondstof kunt aantonen dat het gehalte NDMA niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten. De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

██████████@igj.nl
T 06-██████████

Datum

19 november 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Operationeel Team (OT) Ranitidine -
Vergaderdatum en -tijd	18 november 2018 13:00 – 14:00u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 18Z-C
Aanwezig	VWS: - ██████████; coördinerend beleidsmedewerker CBG: - ██████████; senior beleidsmedewerker en - ██████████; woordvoerder, IGJ: - ██████████; coördinerend/specialistisch inspecteur, - ██████████; inspecteur, - ██████████; woordvoerder en - ██████████; senior adviseur, - ██████████ (CBG); coördinerend specialistisch adviseur en - ██████████ (IGJ); teamleider. Kopie aan - ██████████; afdelingshoofd farmaceutische producten (IGJ).
Afwezig	

1. Opening

2. Update huidige situatie Ranitidine

3. < 0,16 ppm ook voor de API?

Oorspronkelijk werd als eis (binnen de EU lidstaten) 0,16 ppm voor 600 mg tabletten en 0,32 ppm voor 300 mg tabletten aangehouden. Conform de Valsartancasus hebben we daar 0,16 ppm voor beide sterktes van gemaakt (en zelfs ook voor de 75 mg), omdat men anders bij gebruik van 2 x 300 mg tabletten de limiet zou overschrijden. Maar hoe zit het met de API (= de grondstof)? We hebben daarvoor ook 0,16 ppm genoemd als maximale hoeveelheid, maar als er in het eindproduct maximaal 0,16 ppm terecht komt, is zou de API theoretisch in veel gevallen meer mogen bevatten dan 0,16 ppm NDMA. De vraag is dan wel per product hoeveel een tablet weegt. Het is

10.2.g

bekend vanuit de Valsartancasus dat een 160 mg Valsartantablet van [REDACTED] 330 mg weegt. De API zou dan circa 0,32 mg mogen bevatten.

Schriftelijke reactie CBG:

Voor de bepaling van de hoeveelheid NDMA in het eindproduct wordt gerekend vanuit de actieve stof, dus 0.16ppm gerekend vanaf de hoeveelheid actieve stof in het eindproduct. We willen hier niet afwijken van de werkwijze voor de sartanen en de afgesproken Europese lijn. De limiet geldt juist voor de API.

10.2.a/
10.2.g

Voor de drug substance (API) is het belangrijk hoe de limiet wordt uitgedrukt, de OMCL's bepalen deze meestal op ranitidine hydrochloride en drukken de limiet dan vaak ook uit in ppm in ranitidine hydrochloride. Omdat het hydrochloride zwaarder is dan ranitidine is de limiet in ppm lager, namelijk 0.14 ppm. Een limiet hoger dan 0.16 ppm is voor de drug substance (API) dus zeker niet acceptabel, en mogelijk zou dus voor de drug substance de scherpere limiet van 0.14 ppm moeten worden gehanteerd.

Besluit OT: Vasthouden aan huidig beleid en limiet van 0.16 ppm.

4. Verzoek van BT aan OT

Verzoek van Beleid Team aan Operationeel Team tot verdere uitwerking van vraag 1a in de casus [REDACTED]. Zie hiervoor de interne nota voor de weergave van de discussie tijdens met Beleid Team (BT) van 8 november 2019.

Vraag van BT

Hoe gaat dat dan in de toekomst? Straks is er geen CEP meer, dan kunnen de producten met de grondstof zonder die CEP niet op de markt komen. BT heeft daarover nu nog geen standpunt ingenomen. Dit vraagstuk vraagt eerst voorbereiding in OT, zowel voor de OTC-kant van de zaak als voor de ranitidine-producten met waar een unmet medical need speelt.

Reactie OT:

De vraag ligt nu voor wat we kunnen doen voor de kritische patiëntgroepen kinderen en dan specifiek neonaten. Alle CEP's van ranitidine van alle grondstofproducenten zijn ingetrokken door de EDQM. Echter de behoefte aan ranitidine geneesmiddelen en dan met name bij neonaten en kinderen blijft bestaan.

10.2.g.

Bij intrekken van de handelsvergunning van [REDACTED] (geregistreerd product ranitidinedrank) is bepaald dat het geneesmiddel niet kritisch was voor de geregistreerde indicatie en patiëntengroep. De handelsvergunning is ingetrokken. Deze drank bevatte echter alcohol. Het is goed mogelijk dat deze drank daarom niet geïndiceerd was voor jonge kinderen en neonaten. De ranitidinedrank, zonder alcohol, wordt nu gemaakt door doorleverende apotheken.

Daarnaast lijken er aanwijzingen te zijn dat neonaten en jonge kinderen vaak ranitidine gebruikten. Omeprazol is niet geregistreerd voor neonaten en jonge

kinderen. De vraag is of protonpompremmers effectief zijn bij jonge kinderen en neonaten. In ieder geval lijkt er sprake te zijn van off-label gebruik van omeprazol en ranitidinedrank. Uit de meldingen bij het LMZ en CBG blijkt dat veel ouders vragen stellen over beschikbaarheid van de drank. De behoefte lijkt groot. Dit is ook uitgesproken tijdens een bijeenkomst met Jong-CBG.

Actie [] : nagaan of er een kritische statusbepaling is gedaan voor neonaten en jonge kinderen bij intrekking ranitidinedrank.

Actie [] : nagaan wat de geregistreerde indicatie is van de omeprazoldrank.

11.1



Communicatie:

11.1



Controles:

De controle op grondstof en eindproduct op $t = 0$ en in de tijd blijft dan verplicht voor deze doorleverende apotheken. Een drugssubstancetest is verplicht.

De vraag die echter door registratiehouders gesteld kan worden is waarom er voor doorleverende apotheken wel een uitzondering wordt gemaakt en batches van een grondstoffabrikant zonder CEP zouden mogen gebruiken en de MAH's niet. Dit zou mogelijk tot rechtsongelijkheid kunnen leiden. Het is aan het OT niet bekend of de IGJ dan wel de Minister de bevoegdheid heeft deze uitzondering te maken.

Actie [] en [] : uitzetten van dit verslag bij juridische afdelingen van respectievelijk VWS en IGJ om dit uit te vragen.

- Mag de IGJ / Minister besluiten om alleen doorleverende apotheken toe te staan grondstof te verwerken van een fabrikant zonder CEP voor ranitidineproducten en niet aan alle marktpartijen?
- Hoe gaan de andere landen om met de CEP schorsing?

11.1



Vraag van [] :

Vaststellen van standpunt op welke gronden een CEP wordt ingetrokken? Gaat het dan om feitelijke kwaliteitsdefecten of is het juist risico gestuurd of meer procedureel/juridisch.

Reactie OT:

De CEP's worden uitgegeven en ingetrokken door de EDQM. Het intrekken van een CEP wordt onderbouwd door het EDQM. In een aantal gevallen zijn CEP's

ingetrokken omdat het gevonden gehalte NDMA boven de limiet is. In andere gevallen is de CEP ingetrokken omdat over tijd meer NDMA ontstond (uiteindelijk tot boven de limiet). Na intrekken van een CEP zijn de nationale competente autoriteiten zelf bevoegd om te bepalen wat er met de batches van voor intrekking en na intrekking van de CEP gebeurt. Ofwel of het nog wordt toegestaan met deze batches grondstof geneesmiddelen te maken.

11.1

**5. Vervolg****6. Rondvraag**

Geen vragen

7. Afsluiting**Volgende bijeenkomst:**



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

> Retouradres Postbus 2518 6401 DA Heerlen

Pharmalot Compounding B.V.
T.a.v. [REDACTED]
Burgemeester Lemmenstraat 352
6163 JT GELEEN
Nederland

**Geneesmiddelen en
Medische Technologie**

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 - 120 5000
F 088 - 120 5001
www.igz.nl

Kenmerk: 2026450/2388297

Datum : 19 november 2019

Onderwerp : Uitslag analyse ranitidine op NDMA en vervolgacties

Geachte heer [REDACTED],

Op verzoek van de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft u een monster van ranitidine grondstof en een monster van drank op basis van ranitidine voor onderzoek naar het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gestuurd. Dit verzoek kwam voort uit de gevonden resultaten voor N-nitrosodimethylamine (NDMA) in ranitidine grondstoffen en eindproducten in andere landen, en het eerdere verzoek tot aanleveren van bewijs van NDMA-gehalte in door uw firma geleverde producten. Het RIVM heeft een analyse uitgevoerd op dit product om de eventuele aanwezigheid (identiteit en gehalte) van NDMA vast te stellen.

Specificatie

Zoals eerder aan u gecommuniceerd is de maximale toelaatbare hoeveelheid NDMA in de grondstof gesteld op 0,16 ppm, op basis van eerder bepaalde limieten voor NDMA in sartanen.

Analytische methode

De monsters zijn onderzocht met behulp van de combinatie vloeistofchromatografie en massaspectrometrie (LC-MS). Deze methode is gevalideerd voor de bepaling van NDMA in Ranitidine producten (LOD 0,09 ppm/ LOQ 0,3 ppm). De methode is door het RIVM aanvullend gevalideerd (LOD 0,045 ppm/LOQ 0,15 ppm) om aan de eis van het kunnen bepalen van hoeveelheden rond de 0,16 ppm, te voldoen.

Resultaten

In de volgende tabel staan de resultaten van deze analyses vermeld, in ppm ($\mu\text{g/g}$), teruggerekend naar het gehalte in de grondstof.

Naam product	Charge nummer	Expiratie- datum	Gehalte NDMA
Ranitidine grondstof	R-027PD0818CEP	[REDACTED]	[REDACTED]
Ranitidine drank 15 mg/ml	191488		

10.2.g

Datum
13 november 2019

10.2.g

Hervatting van de levering

Indien u voor charges ranitidineproducten kunt aantonen dat het gehalte NDMA in de grondstof niet meer dan 0,16 ppm bedraagt, dan kunt u deze charges vrijgeven voor de markt. De inspectie wijst u er daarbij op dat alleen analytische resultaten geaccepteerd worden als onderbouwing van vrijgifte voor de markt. Het is niet toegestaan om op basis van een risicoanalyse niet-geanalyseerde charges op de markt te zetten.

De inspectie verzoekt u om hervatten van uitgifte voor de markt per e-mail te melden aan igj-qdefect@igj.nl en daarbij een kopie van het analysecertificaat met vermelding van het gehalte aan NDMA mee te zenden. Voor de daar op volgende batches dienen de analysecertificaten voor inzage beschikbaar te zijn.

Tot slot verzoekt de inspectie u de gehalten NDMA in de charges gereed product gericht te volgen tijdens de houdbaarheidstermijn, om tijdig oplopende gehalten NDMA te kunnen signaleren en de inspectie daarvan op de hoogte te brengen.

Publicatie

De IGJ heeft het voornemen om een bericht in algemene termen op haar website te plaatsen over het beschikbaar komen van de onderzoeksresultaten. De IGJ zal de resultaten per product en toeleveranciers niet actief bekend maken.

Met vriendelijke groet,



Inspecteur



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

@igj.nl
T 06

Datum

4 december 2019

agenda

Omschrijving	Operationeel Team (OT) Ranitidine
Vergaderdatum en -tijd	5 december 2019 14:00 – 15:00u
Vergaderplaats	Teleconferentie, IGJ 18Z-A
Kopie aan	VWS: - ; coördinerend beleidsmedewerker CBG: - ; senior medewerker behandelen en ontwikkelen en - , woordvoerder IGJ: - , coördinerend/specialistisch inspecteur - , coördinerend/specialistisch inspecteur - , inspecteur - , woordvoerder - , senior adviseur - (verslaglegging van het OT is belegd bij evenals het informeren en agenda van het BT van 9 december 2019.
Afwezig:	

1. Opening

- Verslaglegging OT Ranitidine van 18 november 2019

2. Update huidige situatie Ranitidine

- Status handelsvergunningen ranitidine – geneesmiddelen
- Toestaan levering magistraal bereide en doorgeleverde bereidingen door apotheken in relatie tot schorsing CEPs en status handelsvergunningen

3.

Buiten reikwijdte verzoek





Datum
4 december 2019

4.  Buiten reikwijdte verzoek
5. **Besluit OT**
 - Informeren BT
6. **Vervolg**
7. **Rondvraag**
8. **Afsluiting**

Volgende bijeenkomst:

Actiepunten:

.....		
Actie	Wie	Deadline
.....		



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

verslag

Omschrijving	Verslag Operationeel Team (OT) Ranitidine - Nitrosamines
Vergaderdatum en -tijd	5 december 2019 14:00 – 15:00u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 18Z-A
Aanwezig	VWS: - [redacted]; beleidsmedewerker CBG: - [redacted]; beleidsmedewerker en - [redacted], coördinerend / specialistisch adviseur - [redacted], woordvoerder - [redacted], case manager ranitidine - [redacted], case manager ranitidine - [redacted], case manager metformine - [redacted], case manager metformine IGJ: - [redacted], coördinerend / specialistisch inspecteur - [redacted]; teamcoördinator, - [redacted]; inspecteur, - [redacted]; woordvoerder - [redacted]; persvoorlichter - [redacted]; coördinerend / specialistisch inspecteur
Afwezig	- [redacted], woordvoerder (VWS) en (IGJ)
Kopie aan	- [redacted], afdelingshoofd farmaceutische producten (IGJ)

1. Opening

- Welkom

- De notulen van de OT vergadering van 18 oktober 2019 worden vastgesteld.

2. Ranitidine stand van zaken

- Ranitidine referral zal in week 9 december in CHMP besproken worden.

10.2.a

- Schorsing van handelsvergunningen wordt dan voorgesteld op datum van besluit, dat zal plaatsvinden in februari 2020 (is de verwachting).

10.2.a

•

11.1

- Het OT besluit dat marktacties en communicatie over de apotheekbereidingen ranitidine drank en ranitidine IV pas gestart zullen worden op moment van besluit van schorsing. Omdat er bij kinderen nog steeds sprake is van kortdurende gebruik en limiet gebaseerd is op langdurig gebruik en maximale dosering wordt overall risico voor kinderen lager ingeschat.
- Op dit moment is er voldoende toezicht op en informatieverplichting door de doorleverende apothekers. De kans dat daarmee ranitidine apotheekbereidingen grootschalig op de markt gezet worden is klein. Er is nog steeds sprake van 1 doorleverende apotheek die voor 1 batch grondstof toestemming heeft gevraagd en die op basis van de huidige beschikbare gegevens voor niet meer dan drie maanden in de marktbehoefte kan voorzien. Aanvraag voor toepassing van een nieuwe charge grondstof is gering omdat alle CEPs van alle toeleveranciers geschorst zijn. Er is dus ook sterk verminderde beschikbaarheid op de markt.

3. Besluit OT Ranitidine

Het OT besluit dat marktacties en communicatie over de apotheekbereidingen ranitidine drank en ranitidine IV pas gestart zullen worden op moment van besluit van schorsing (februari 2020). Specifiek voor de drank geldt dat er bij kinderen nog steeds sprake is van kortdurende gebruik en limiet gebaseerd is op langdurig gebruik en

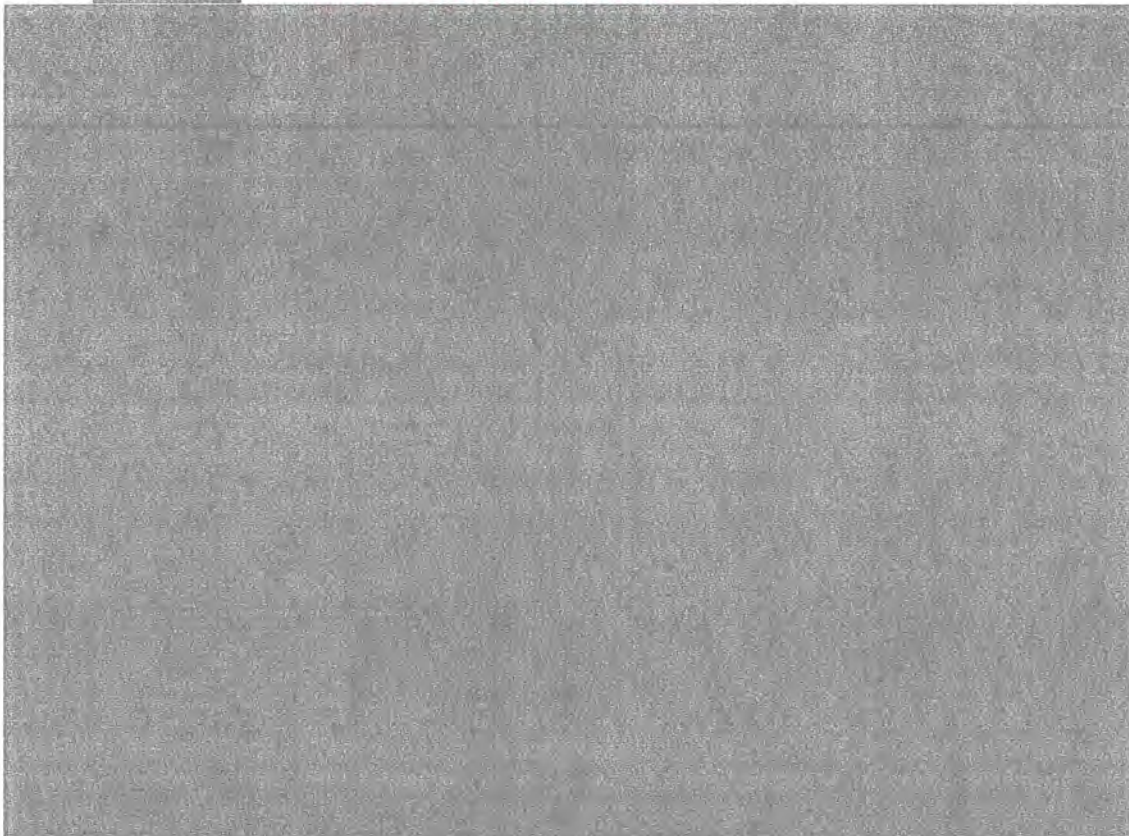
maximale dosering, waarmee het overall risico voor kinderen lager ingeschat wordt, maar zorgt dankzij voldoende therapeutische alternatieven voor meer veiligheid bij patiënten. Voor de IV toepassing geldt dat deze patiënten behandeld worden binnen een oncologieprotocol en dat daarmee de risico's van NDMA anders gewogen kunnen worden door de behandelaars. Hier moet een marktactie met veldpartijen besproken worden vanwege mogelijk onvoldoende therapeutische alternatieven.

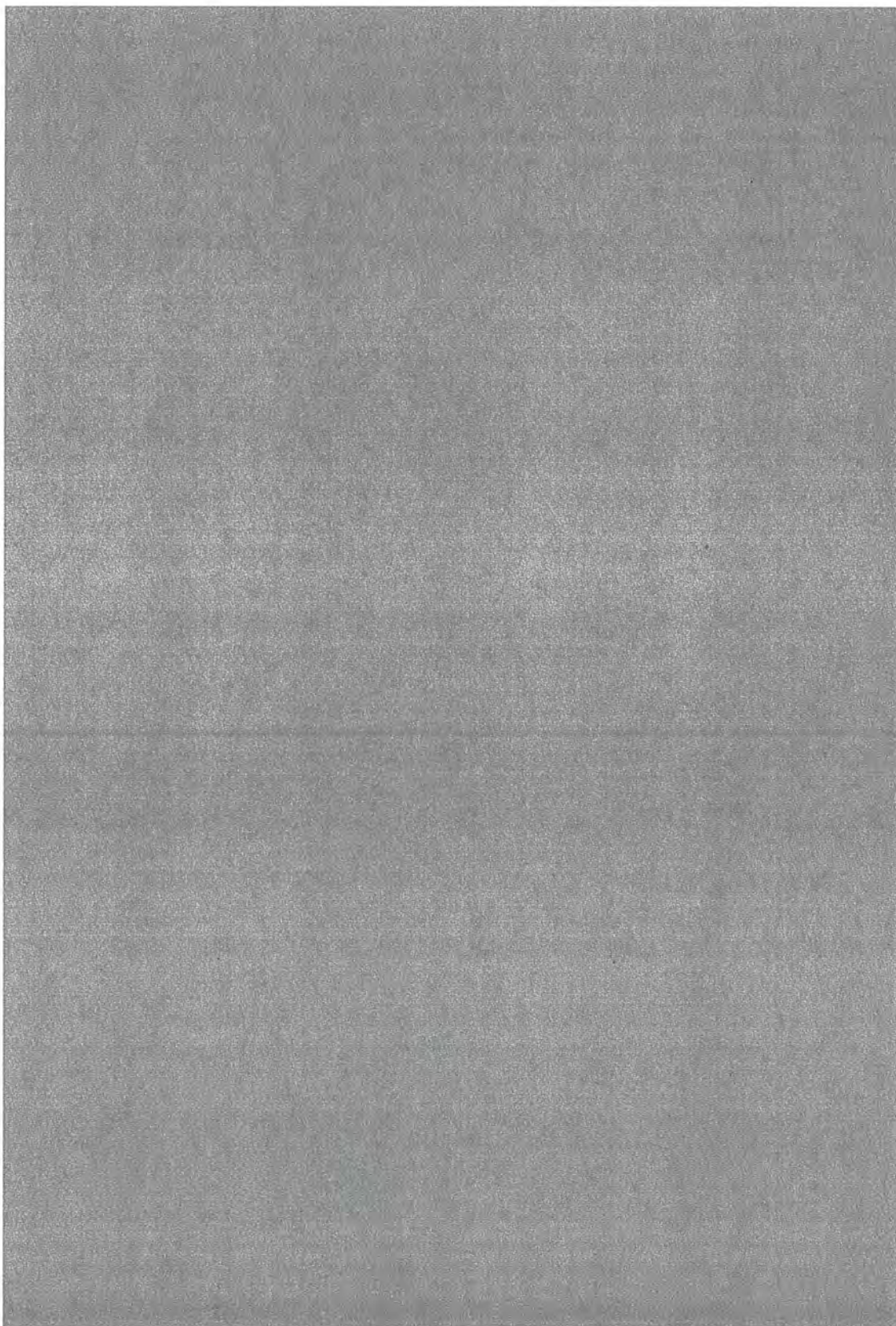
4. **Voorstel besluitvorming BT Ranitidine**

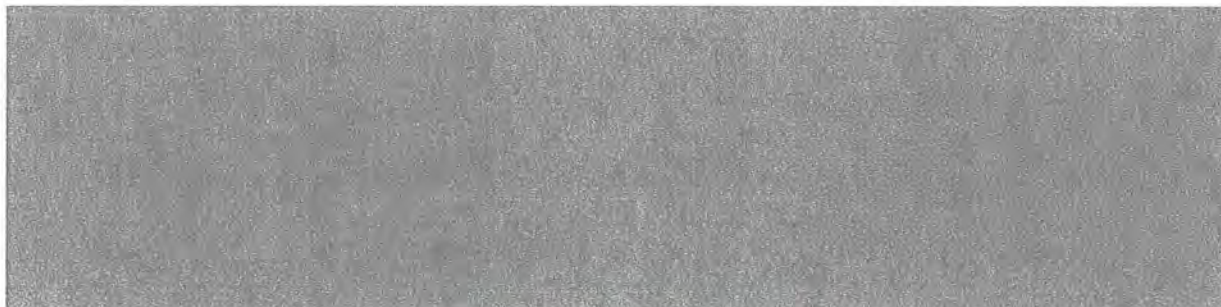
Marktacties en communicatie over de apotheekbereidingen ranitidine drank en ranitidine IV pas starten op moment van besluit van schorsing (februari 2020). Specifiek voor de drank geldt dat er bij kinderen nog steeds sprake van kortdurende gebruik en limiet gebaseerd is op langdurig gebruik en maximale dosering wordt overall risico voor kinderen lager ingeschat. Stoppen van apotheekbereidingen voor deze indicatie is mogelijk en levert weliswaar hinder voor (ouders van) patiënten op, maar zorgt dankzij voldoende therapeutische alternatieven meer veiligheid voor patiënten op.

Voor de IV toepassing geldt dat deze patiënten behandeld worden binnen een oncologieprotocol en dat daarmee de risico's van NDMA anders gewogen kunnen worden door de behandelaars. Hier moet een marktactie met veldpartijen besproken worden vanwege mogelijk onvoldoende therapeutische alternatieven.

5. **Buiten reikwijdte verzoek**





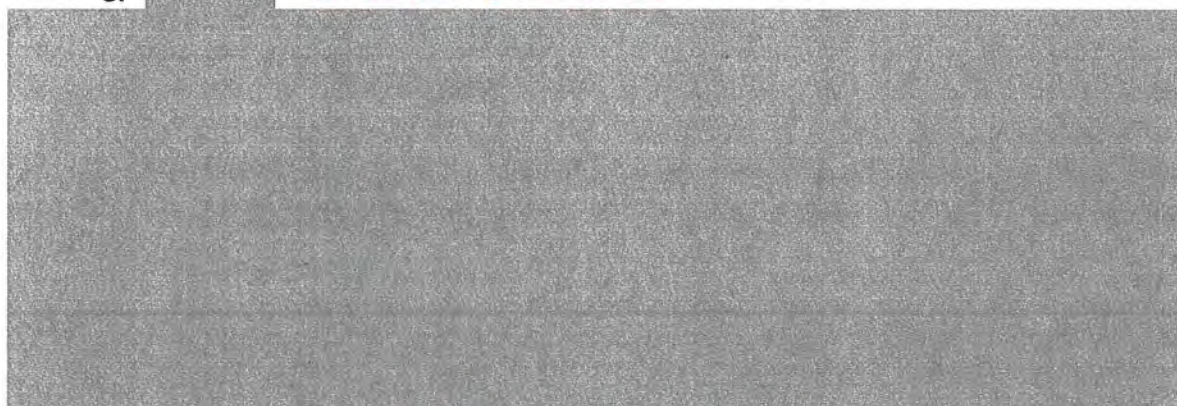


6.  Buiten reikwijdte verzoek



7.  Buiten reikwijdte verzoek

8.  Buiten reikwijdte verzoek



9.  Buiten reikwijdte verzoek



10.  Buiten reikwijdte verzoek



11. Rondvraag
Geen opmerkingen

12. Afsluiting

15.03 afronding

Volgende bijeenkomst:

Indien nodig in week van 9 december. [REDACTED] is niet aanwezig. [REDACTED]
[REDACTED] neemt dossier tijdelijk over.



Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

Stadsplateau 1
3521 AZ Utrecht
Postbus 2518
6401 DA Heerlen
T 088 120 5000
www.igj.nl

Inlichtingen bij

██████████@igj.nl
T 06-██████████

Datum

9 december 2019

verslag

Omschrijving	Verslag Beleid Team (BT) Nitrosamines in geneesmiddelen
Vergaderdatum en -tijd	9 december 2019 12:00 – 13:00u
Vergaderplaats	Telefonisch, IGJ 19Z-E
Aanwezig	VWS: - Marcel van Raaij, directeur en - ██████████, beleidscoördinator. CBG: - Ton de Boer, voorzitter, - ██████████, senior medewerker behandelen en ontwikkelen, - ██████████, RPL - ██████████, woordvoerder. IGJ: - ██████████, afdelingshoofd, - ██████████, teamleider - ██████████, coördinerend specialistisch inspecteur - ██████████, persvoorlichter, - ██████████, woordvoerder en - ██████████, senior adviseur.
Afwezig	
Kopie aan	- Marina Eckenhausen, hoofd inspecteur

1. Opening

- Vaststellen van de agenda
- De concept-verslaglegging van 8 november is al eens rondgestuurd waarna er wijzigingen zijn doorgevoerd. Verslaglegging 3.0 van 8 november is ongewijzigd vastgesteld.

2. Update huidige situatie Ranitidines

- Het CBG geeft aan dat er geen wijzigingen in de stand van zaken.
- IGJ: Wat is er gewijzigd ten opzichte van een maand geleden? Toen hebben we een standpunt ingenomen om een grens van 0,16 ppm te hanteren. We hebben toen gesteld dat de producten die onder die grens uitkomen mogen terugkeren de markt. Standpunt CBG: ██████████

11.1

11.1

- We kunnen zonder betreffende producten aangezien er voldoende alternatieven zijn. Door CBG is aangegeven dat ook voor Ranitidine IV een alternatief zou zijn. Actie voor CBG om verder uit te zoeken welke alternatieven er zijn voor Ranitidine drank en Ranitidine IV. Opmerking

10.2.a

3. Voorstel van OT ter besluitvorming BT Ranitidine

Marktacties en communicatie over de apotheekbereidingen ranitidine drank en ranitidine IV pas starten op moment van besluit van schorsing (februari 2020). Specifiek voor de drank geldt dat er bij kinderen nog steeds sprake van kortdurende gebruik en limiet gebaseerd is op langdurig gebruik en maximale dosering wordt overall risico voor kinderen lager ingeschat. Stoppen van apotheekbereidingen voor deze indicatie is mogelijk en levert weliswaar hinder voor (ouders van) patiënten op, maar zorgt dankzij voldoende therapeutische alternatieven meer veiligheid voor patiënten op.

Voor de IV toepassing geldt dat deze patiënten behandeld worden binnen een oncologieprotocol en dat daarmee de risico's van NDMA anders gewogen kunnen worden door de behandelaars. Hier moet een marktactie met veldpartijen besproken worden vanwege mogelijk onvoldoende therapeutische alternatieven.

Besluit BT

- De bereidingen Ranitidine drank en Ranitidine IV worden op dit moment nog gebruikt. De komende 2 maanden voor mogelijke schorsing op 20 februari 2020 heeft CBG een actie om uit te zoeken of er alternatieven zijn voor beide off label indicaties. CBG zal als rapporteur van de ranitidine-referral de CHMP adviseren tot schorsing over te gaan van alle handelsvergunningen van ranitidinebevattende geneesmiddelen, *indien de vergunninghouders geen adequate response kunnen geven op de* inhoudelijke onzekerheden: mogelijke risico voor in vivo vorming NDMA en mogelijke toename NDMA gedurende shelf life en om juridisch technische redenen (nu alle CEP's ingetrokken zijn). Voor Nederland blijft de situatie ongewijzigd tot het moment van de CHMP-opinie. Aansluitend aan de CHMP-opinie opnieuw beoordelen wat die opinie betekent voor de Nederlandse situatie.

Buiten reikwijdte verzoek

4.

5.

Buiten reikwijdte verzoek

6. Rondvraag

CBG: hoe gaan we in de toekomst om met geneesmiddelen waar teveel nitrosamines zitten? Moeten we steeds een OT-BT inrichten? Er komen steeds meer producten bij met een nitrosamines verontreiniging.

10.2.a

11.1

Wat zijn de risico's als we boven de limiet accepteren? Nu kennen we de risico's niet voldoende.

Het RIVM moet worden benadert om zodoende uitspraak van de Nederlandse experts te hebben over de toxicologie. Dit in opbouw naar de CHMP.

Opmerking [REDACTED]: *er kunnen door de CHMP externe experts zullen worden geraadpleegd, waaronder experts van het RIVM. Deze kan CBG benaderen.*

7. Afsluiting