



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 април 2019 г.
ЕМА/248364/2019, рев. 1

Лекарства, съдържащи сартани: фирмите да преразгледат производствените процеси, за да избегнат наличие на примеси на нитрозамини

На 31 януари 2019 г. ЕМА препоръча на фирмите, които произвеждат лекарства за лечение на кръвно налягане, съдържащи сартани (известни също като ангиотензин II рецепторни блокери), да преразгледат производствените си процеси, така че да не произвеждат примеси на нитрозамини.

Фирмите ще имат преходен период, за да направят необходимите промени, по време на които ще се прилагат строги временни ограничения за нивата на тези примеси. След този период фирмите ще трябва да докажат, че техните лекарствени продукти, съдържащи сартани, нямат количествено измерими нива на тези примеси, преди те да могат да бъдат използвани в ЕС.

Тези препоръки следват прегледа на ЕМА за N-нитрозодиметиламин (NDMA) и N-нитрозодиетиламин (NDEA), които са класифицирани като вероятни канцерогени за човека (вещества, които могат да причинят рак) и са открити в някои лекарства, съдържащи сартани.

За по-голямата част от лекарствата, съдържащи сартани, примеси или не са открити, или са били налице в много ниски нива.

Прегледът оценява най-високия възможен риск от рак при тези примеси. Заключение е, че ако всеки ден в продължение на 6 години 100 000 пациенти приемат валсартан от [Zhejiang Huahai](#) (където са открити най-високите нива на примеси) в най-високата доза, може да се появят 22 допълнителни случая на рак, дължащи се на NDMA, за целия живот на тези 100 000 пациенти. NDEA в тези лекарства може да доведе до 8 допълнителни случая при 100 000 пациенти, приемащи лекарството в най-високата доза всеки ден в продължение на 4 години.¹

Оценките са екстраполирани от проучвания върху животни и са много ниски в сравнение с доживотния риск от рак в целия ЕС (1 на 2).

Как се появяват примеси в сартаните

Преди юни 2018 г. NDMA и NDEA не са сред примесите, идентифицирани в лекарствата, съдържащи сартани, и следователно не са открити чрез рутинни изследвания.

¹ Годишите 6 и 4 се отнасят до продължителността от време, през която се смята, че NDMA и NDEA присъстват във валсартан от Zhejiang Huahai.



Сега е известно, че тези примеси могат да се образуват по време на производството на сартани, които съдържат специфична пръстенна структура, известна като тетраолов пръстен, при определени условия и когато се използват определени разтворители, реагенти и други суровини. Освен това е възможно съдържанието на примеси в някои сартани да се дължи на замърсено оборудване или реактиви, използвани по невнимание от производителите в производствения процес.

Сега фирмите трябва да предприемат мерки за избягване на наличието на тези примеси и да извършват щателно изследване на продуктите си.

Изследване по време на преходния период и след него

Въпреки че целта е в сартаните да няма количествено измерими примеси на нитрозамини, в съответствие с настоящите международни насоки са определени временни граници за NDMA и NDEA.²

Продукти, съдържащи примеси над тези граници, или продукти, съдържащи и двата нитрозамина на всякакво ниво, няма да бъдат разрешени в ЕС.

Границите се основават на максималния дневен прием за всеки примес, получен от проучвания върху животни: 96,0 нанограма за NDMA и 26,5 нанограма за NDEA. Като се разделят на максималната дневна доза за всяко активно вещество, се получава границата в части на милион (вж. таблица 1).

Преходният период, който ще продължи 2 години, ще позволи на фирмите да направят необходимите промени в производствените си процеси и да въведат режими на изпитване, способни да откриват най-малките количества от тези примеси.

След преходния период фирмите трябва да изключат наличието дори на още по-ниски нива на NDEA или NDMA в продуктите си (< 0,03 части на милион).

Table 1. Временни граници за примеси на NDMA и NDEA

Активно вещество (максимална дневна доза)	NDMA		NDEA	
	Максимален дневен прием (ng)	Граница (ppm)	Максимален дневен прием (ng)	Граница (ppm)
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartan (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Изследването продължава

EMA и националните органи ще продължат да изследват наличието на примеси на нитрозамини в лекарства, включително други примеси като N-нитрозоетилизопропиламин (EIPNA), N-нитрозодизопропиламин (DIPNA) и N-нитрозо-N-метиламино маслена киселина (NMBA).

² Насоки на Международния съвет за хармонизация на техническите изисквания за лекарствени продукти за хуманна употреба (ICH): M7(R1)

Органите в ЕС ще вземат също предвид поуките, които могат да бъдат извлечени от този преглед, за да се подобри начинът, по който се идентифицират и обработват примесите в лекарствата.

Препоръките на EMA за NDMA и NDEA са изпратени до Европейската комисия, която издава правно обвързващи решения. Оценъчен доклад с повече подробности за прегледа е публикуван на уебсайта на EMA.

Информация за пациентите

- Съществува много малък риск примесите на нитрозамини в нивата, които преди това са били открити в някои лекарства, съдържащи сартани, да причинят рак при хората.
- Откакто тези примеси са наблюдавани за първи път в някои лекарства, съдържащи сартани, регулаторните органи в ЕС работят за защита на здравето на пациентите. След изследвания някои лекарства са изтеглени от аптеките и вече не се използват в ЕС.
- EMA сега предприема по-нататъшни действия за предотвратяване на присъствието на тези примеси в бъдещите партиди лекарства, съдържащи сартани.
- Налице е строг режим на изследване, за да се гарантира, че лекарствата, съдържащи сартани са приемливо безопасни.
- Не трябва да спирате приема на лекарства, съдържащи сартани, без да се консултирате с Вашия лекар.
- Ако имате някакви въпроси относно Вашето лекарство или лекарство, което сте приемали в миналото, говорете с Вашия лекар или фармацевт. Можете също така да се свържете с Вашия [национален лекарствен орган](#).

Информация за медицинските специалисти

- Нитрозамините са мощни канцерогени при животните и вероятни канцерогени при хората.
- Тези примеси могат да се образуват по време на производството на сартани, които съдържат тетразолъв пръстен, когато са изпълнени определени реакционни условия или когато се използват замърсени материали.
- За NDMA, ключовият етап включва диметиламин (DMA), който образува примесите в присъствието на нитрити, обикновено в условия на киселинна среда. Подобна стъпка — включваща диетиламин (DEA) — е свързана с наличието на NDEA.
- Налице е строг режим на изследване, за да се гарантира, че лекарствата, съдържащи сартани, са приемливо безопасни.
- Ако има нужда от по-нататъшни изтегляния или други мерки, националните органи ще Ви информират за действията, които трябва да се предприемат.
- Производителите трябва да прегледат производствените си процеси, за да избегнат наличието на нитрозамини.

Повече за лекарството

Прегледът се отнася до кандесартан, ирбесартан, лосартан, олмесартан и валсартан, които принадлежат към клас лекарства, наречени сартани (известни също като ангиотензин-II рецепторни антагонисти).

Тези лекарства, съдържащи сартани, имат специфична пръстенна структура (тетразол), чийто синтез потенциално може да доведе до образуване на примеси на нитрозамини. Други лекарства от този клас, които нямат този пръстен, като азилсартан, епросартан и телмисартан, не са включени в прегледа.

Тези лекарства се използват за лечение на пациенти с хипертония (високо кръвно налягане) и такива с определени сърдечни или бъбречни заболявания. Те действат, като блокират действието на ангиотензин II, хормон, който свива кръвоносните съдове и причинява повишаване на кръвното налягане.

Повече за процедурата

Прегледът на лекарствата, съдържащи валсартан, е започнат от Европейската комисия на 5 юли 2018 г. съгласно [член 31 на Директива 2001/83/ЕО](#). На 20 септември 2018 г. прегледът е разширен, като в него са включени лекарства, съдържащи кандесартан, ирбесартан, лосартан и олмесартан.

Прегледът е извършен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на ЕМА, отговарящ за въпросите, свързани с лекарствата за хуманна употреба, който приема становището на Агенцията. Становището на CHMP е предадено на Европейската комисия, която издава окончателни правнообвързващи решения за съответните лекарства между [2 април](#) и [17 април 2019](#) г., които са приложими във всички държави — членки на ЕС.