



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. dubna 2019
EMA/248364/2019 Rev 1

Léčivé přípravky obsahující sartany: povinnost společností přezkoumat výrobní postupy s cílem zabránit přítomnosti nitrosaminových nečistot

Dne 31. ledna 2019 doporučila Evropská agentura pro léčivé přípravky, aby společnosti, které vyrábí léčivé přípravky obsahující sartany určené k léčbě krevního tlaku (rovněž známé jako blokátory receptorů pro angiotenzin II), přezkoumaly své výrobní procesy, aby při nich nevznikaly nitrosaminové nečistoty.

Společnosti budou mít pro provedení nezbytných změn k dispozici přechodné období, během něhož se uplatní přísné dočasné limity pro úroveň těchto nečistot. Po skončení tohoto období budou muset společnosti prokázat, že jejich výrobky obsahující sartany neobsahují žádné kvantifikovatelné množství těchto nečistot, dříve než bude tyto přípravky možné v EU používat.

Tato doporučení byla přijata v návaznosti na přezkum Evropské agentury pro léčivé přípravky týkající se N-nitrosodimethylaminu (NDMA) a N-nitrosodiethylaminu (NDEA), které se klasifikují jako pravděpodobné lidské kancerogeny (látky, které by mohly způsobovat nádorová onemocnění) a byly zjištěny v některých léčivých přípravcích obsahujících sartany.

Ve většině přípravků obsahujících sartany tyto nečistoty buď nebyly zjištěny, nebo byly přítomny ve velmi malých množstvích.

V rámci přezkumu byl učiněn odhad nejvyššího možného rizika vzniku nádorového onemocnění způsobeného těmito nečistotami. Přezkum dospěl k závěru, že pokud by 100 000 pacientů užívalo valsartan od společnosti [Zhejiang Huahai](#) (ve kterém byly zjištěny nejvyšší úrovně kontaminace) každý den po dobu 6 let v nejvyšší možné dávce, mohlo by se za život těchto 100 000 pacientů v důsledku NDMA vyskytnout o 22 případů nádorového onemocnění více. Přítomnost NDEA v těchto léčivých přípravcích by mohla způsobit o 8 případů více na 100 000 pacientů užívajících nejvyšší dávku léčivého přípravku každý den po dobu 4 let.¹

Odhady byly extrapolovány ze studií provedených na zvířatech a ve srovnání s celoživotním rizikem výskytu nádorového onemocnění v EU (1 ze 2) jsou velmi nízké.

¹ Období 6 a 4 let odkazuje na dobu, po kterou se přítomnost NDMA a NDEA ve valsartanu od společnosti Zhejiang Huahai předpokládá.



Co způsobilo přítomnost nečistot v sartanech

Až do června 2018 nebyly NDMA a NDEA mezi nečistotami zjištěnými v léčivých přípravcích obsahujících sartany, a proto nebylo možné je běžnými testy odhalit.

Nyní je známo, že tyto nečistoty mohou za určitých podmínek vznikat při výrobě sartanů, které obsahují tzv. tetrazolovou kruhovou strukturu, a při použití určitých rozpouštědel, činidel a jiných surovin. Kromě toho je možné, že nečistoty byly v některých sartanech přítomny z toho důvodu, že výrobci při výrobním postupu omylem použili kontaminované vybavení nebo činidla.

Společnosti musí nyní přijmout opatření, která zabrání přítomnosti těchto nečistot, a provést důkladné testování svých výrobků.

Testování během přechodného období a po jeho skončení

Ačkoli cílem je, aby sartany neobsahovaly žádné kvantifikovatelné množství nitrosaminových nečistot, byly v souladu se stávajícími mezinárodními pokyny stanoveny prozatímní limity pro NDMA a NDEA.²

Výrobky obsahující jednu či druhou nečistotu v množství přesahujícím tyto limity nebo výrobky obsahující oba nitrosaminy v libovolném množství nebudou v EU povoleny.

Limity vychází z maximálního denního příjmu stanoveného pro každou nečistotu zvlášť na základě studií provedených na zvířatech: 96,0 nanogramu NDMA a 26,5 nanogramu NDEA. Po vydělení těchto limitů maximální denní dávkou pro každou léčivou látku vyjde limit v částicích na milion (ppm) (viz tabulka 1).

Přechodné období, které bude trvat 2 roky, společností umožní přijmout nezbytné změny výrobních postupů a zavést testovací režimy, které dokážou odhalit i nejmenší množství těchto nečistot.

Po uplynutí přechodného období musí společnosti vyloučit přítomnost NDEA nebo NDMA ve svých výrobcích v ještě menším množství (<0,03 ppm).

Table 1. Dočasné limity pro nečistoty NDMA a NDEA

Léčivá látka (max. denní dávka)	NDMA		NDEA	
	Maximální denní příjem (ng)	Limit (ppm)	Maximální denní příjem (ng)	Limit (ppm)
Kandesartan (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

Pokračování šetření

Evropská agentura pro léčivé přípravky a vnitrostátní orgány budou i nadále zjišťovat přítomnost nitrosaminových nečistot v léčivých přípravcích, včetně jiných nečistot, jako jsou N-nitrosoethylisopropylamin (EIPNA), N-nitrosodiisopropylamin (DIPNA) a N-nitroso-N-methylaminomáselná kyselina (NMBA).

² Pokyny Mezinárodní konference pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčivé přípravky (ICH): M7(R1)

Orgány v EU rovněž zváží poznatky, které lze z tohoto přezkumu získat a které by mohly zlepšit způsob, jakým jsou nečistoty v léčivých přípravcích odhalovány a jak je s nimi nakládáno.

Doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky pro NDMA a NDEA byla zaslána Evropské komisi, která vydala právně závazná rozhodnutí. Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky byla zveřejněna zpráva o hodnocení s dalšími podrobnostmi o přezkumu.

Informace pro pacienty

- Existuje velmi malé riziko, že by nitrosaminové nečistoty mohly v množství, v jakém byly dosud v některých léčivých přípravcích obsahujících sartany zjištěny, u člověka způsobit nádorové onemocnění.
- Jakmile byly tyto nečistoty v některých přípravcích obsahujících sartany poprvé zjištěny, regulační orgány v EU pracovaly na zajištění ochrany zdraví pacientů. V návaznosti na provedené testy byly některé přípravky staženy z lékáren a v EU se již nepoužívají.
- Evropská agentura pro léčivé přípravky nyní přijímá další opatření, aby se zabránilo výskytu těchto nečistot v budoucích šaržích léčivých přípravků obsahujících sartany.
- Uplatňuje se důkladný testovací režim, který má zajistit, aby byly přípravky obsahující sartany přijatelně bezpečné.
- Léčbu přípravky obsahujícími sartany byste neměli přerušit, aniž byste se o tom poradili se svým lékařem.
- Pokud máte jakékoli dotazy týkající se léčivého přípravku, který užíváte nebo který jste užíval(a) v minulosti, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka. Rovněž můžete kontaktovat [vnitrostátní orgán pro léčivé přípravky](#) ve svém státě.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Nitrosaminy jsou silné kancerogeny u zvířat a pravděpodobné kancerogeny u lidí.
- Tyto nečistoty mohou vznikat při výrobě sartanů, které obsahují tetrazolovou kruhovou strukturu, za určitých reakčních podmínek nebo při použití kontaminovaných materiálů.
- V případě NDMA je klíčovým krokem dimethylamin (DMA), který nečistotu vytváří za přítomnosti dusitanů, zpravidla v kyselém prostředí. Podobný krok – zahrnující diethylamin (DEA) – se váže k výskytu NDEA.
- Uplatňuje se důkladný testovací režim, který má zajistit, aby byly přípravky obsahující sartany přijatelně bezpečné.
- Pokud vznikne potřeba dalšího stažení šarží nebo přijetí jiných opatření, vnitrostátní orgány Vás informují, jaké kroky máte podniknout.
- Výrobci nyní musí přezkoumat své výrobní postupy s cílem zabránit přítomnosti nitrosaminů.

Další informace o léčivém přípravku

Přezkum se týká kandesartanu, irbesartanu, losartanu, olmesartanu a valsartanu, které patří do třídy léčivých přípravků nazývaných sartany (rovněž známé jako blokátory receptorů pro angiotenzin II).

Tyto přípravky s obsahem sartanů mají zvláštní kruhovou strukturu (tetrazolovou), jejíž syntéza by potenciálně mohla způsobit vznik nitrosaminových nečistot. Jiné léčivé přípravky této třídy, které kruhovou strukturu neobsahují, např. azilsartan, eprosartan a telmisartan, do přezkumu zahrnuty nebyly.

Tyto léčivé přípravky se používají k léčbě pacientů s hypertenzí (vysokým krevním tlakem) a pacientů s určitými onemocněními srdce a ledvin. Fungují na principu blokování činnosti angiotenzinu II, což je hormon, který způsobuje zužování cév, a tím i zvyšování krevního tlaku.

Další informace o přezkumu

Přezkum přípravků s obsahem valsartanu byl zahájen Evropskou komisí dne 5. července 2018 na základě [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#). Dne 20. září 2018 byl přezkum rozšířen tak, aby se vztahoval i na léčivé přípravky obsahující kandesartan, irbesartan, losartan a olmesartan.

Přezkum provedl Výbor agentury EMA pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který se zabývá otázkami týkajícími se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo předloženo Evropské komisi, která vydala konečná právně závazná rozhodnutí pro dotčené léčivé přípravky v období od [2. dubna](#) do [17. dubna 2019](#), která jsou platná ve všech členských státech EU.