



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. April 2019
EMA/248364/2019 Rev 1

Sartane enthaltende Arzneimittel: Unternehmen müssen die Herstellungsverfahren überprüfen, um das Vorhandensein von Nitrosamin-Verunreinigungen zu verhindern

Am 31. Januar 2019 empfahl die EMA, dass Unternehmen, die Sartane enthaltende Blutdruck-Arzneimittel (auch als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannt) herstellen, ihre Herstellungsverfahren überprüfen sollen, damit in diesem Rahmen keine Nitrosamin-Verunreinigungen erfolgen.

Den Unternehmen steht für die Durchführung der erforderlichen Änderungen eine Übergangsfrist zur Verfügung, in deren Rahmen strenge vorübergehende Beschränkungen der Konzentration dieser Verunreinigungen gelten. Nach Ablauf dieser Frist müssen die Unternehmen nachweisen, dass ihre Sartane enthaltenden Arzneimittel keine quantifizierbaren Mengen dieser Verunreinigungen enthalten, bevor diese in der EU angewendet werden können.

Diese Empfehlungen erfolgen im Anschluss an die Überprüfung der EMA von N-Nitrosodimethylamin (NDMA) und N-Nitrosodiethylamin (NDEA), die als mutmaßlich karzinogen (Stoffe, die Krebs verursachen können) für den Menschen eingestuft werden und in bestimmten, Sartane enthaltenden Arzneimitteln entdeckt wurden.

In der überwiegenden Mehrheit der Sartane enthaltenden Arzneimittel wurden entweder keine Verunreinigungen nachgewiesen oder diese waren in einer sehr geringen Konzentration vorhanden.

In der Überprüfung wurde das höchstmögliche Krebsrisiko aufgrund dieser Verunreinigungen geschätzt. Man kam zu dem Schluss, dass bei einer täglichen Behandlung von 100 000 Patienten mit Valsartan von [Zhejiang Huahai](#) (wo die höchsten Mengen an Verunreinigungen gefunden wurden) während eines Zeitraums von 6 Jahren in der höchsten Dosis zur Lebenszeit dieser 100 000 Patienten aufgrund von NDMA 22 zusätzliche Krebsfälle auftreten könnten. NDEA in diesen Arzneimitteln könnte bei 100 000 Patienten, die 4 Jahre lang täglich mit der höchsten Dosis des Arzneimittels behandelt werden, zu 8 zusätzlichen Fällen führen.¹

Die Schätzungen wurden aus Tierstudien extrapoliert und sind im Vergleich mit dem Lebenszeitrisiko für Krebs in der EU (1 und 2) sehr niedrig.

¹ Die 6 bzw. 4 Jahre beziehen sich auf die Zeitdauer, bei der davon ausgegangen wird, dass NDMA bzw. NDEA in Valsartan von Zhejiang Huahai vorhanden war.



Wie Verunreinigungen in Sartane gelangten

Bis Juni 2018 befanden sich NDMA und NDEA nicht unter den Verunreinigungen, die in Sartane enthaltenden Arzneimitteln identifiziert wurden; daher wurden sie bei Routinetests nicht entdeckt.

Mittlerweile ist bekannt, dass diese Verunreinigungen sich im Rahmen der Herstellung von Sartanen bilden können, die unter bestimmten Voraussetzungen und bei Verwendung bestimmter Lösungsmittel, Reagenzien und anderer Rohstoffe eine bestimmte Ringstruktur enthalten, die als Tetrazolring bekannt ist. Zudem ist es möglich, dass in bestimmten Sartanen Verunreinigungen enthalten sind, weil Hersteller für das Herstellungsverfahren unbeabsichtigt verunreinigte Ausrüstung oder Reagenzien eingesetzt hatten.

Die Unternehmen müssen nun Maßnahmen ergreifen, um das Vorhandensein dieser Verunreinigungen zu verhindern, und ihre Produkte rigorosen Testverfahren unterziehen.

Testverfahren während der Übergangsfrist und im Anschluss an die Übergangsfrist

Während das Ziel darin besteht, Sartane ohne quantifizierbare Nitrosamin-Verunreinigungen zu verwenden, wurden für NDMA und NDEA in Übereinstimmung mit aktuellen internationalen Leitlinien² Übergangsgrenzwerte festgelegt.

Arzneimittel, die entweder Verunreinigungen oberhalb dieser Grenzwerte enthalten oder Arzneimittel, die beide Nitrosamine in beliebiger Menge enthalten, werden in der EU nicht zugelassen.

Die Grenzwerte basieren auf der täglichen maximalen Aufnahme der jeweiligen Verunreinigungen, die aus Tierstudien abgeleitet wurden: 96,0 Nanogramm für NDMA und 26,5 Nanogramm für NDEA. Werden diese Mengen jeweils durch die maximale tägliche Dosis geteilt, erhält man den Grenzwert in Teilen pro Million (siehe Tabelle 1).

Die zweijährige Übergangsfrist ermöglicht Unternehmen, die erforderlichen Änderungen in ihren Herstellungsverfahren vorzunehmen und Testverfahren einzuführen, mit denen die geringsten Konzentrationen dieser Verunreinigungen entdeckt werden können.

Nach Ablauf der Übergangsfrist müssen Unternehmen das Vorhandensein von noch geringeren Konzentrationen von NDEA oder NDMA in ihren Arzneimitteln (< 0,03 Teile pro Million) ausschließen.

Table 1. Übergangsgrenzwerte für Verunreinigungen durch NDMA und NDEA

Wirkstoff (max. tägliche Dosis)	NDMA		NDEA	
	Maximale tägliche Aufnahmemenge (ng)	Grenzwert (ppm)	Maximale tägliche Aufnahmemenge (ng)	Grenzwert (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

² Leitfaden des International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (Internationaler Rat für die Harmonisierung der technischen Anforderungen an Humanarzneimittel, ICH): M7(R1).

Fortsetzung der Untersuchung

Die EMA und die nationalen Behörden werden die Untersuchung des Vorhandenseins von Verunreinigungen in Arzneimitteln durch Nitrosamine, wie N-Nitrosoethylisopropylamin (EIPNA), N-Nitrosodiisopropylamin (DIPNA) und N-Nitroso-N-Methylaminobutansäure (NMBA) fortsetzen.

Die Behörden in der EU werden ebenfalls die Lehren berücksichtigen, die aus dieser Überprüfung gezogen werden können, um die Wege zur Identifizierung und Handhabung von Verunreinigungen in Arzneimitteln zu verbessern.

Die Empfehlungen der EMA im Hinblick auf NDMA und NDEA wurden an die Europäische Kommission übermittelt, die rechtsverbindliche Entscheidungen getroffen hat. Ein Beurteilungsbericht mit näheren Einzelheiten zur Überprüfung wurde auf der Website der EMA veröffentlicht.

Informationen für Patienten

- Es besteht ein sehr geringes Risiko, dass Nitrosamin-Verunreinigungen in bestimmten, Sartane enthaltenden Arzneimitteln in den bisher gefundenen Konzentrationen bei Menschen Krebs verursachen könnten.
- Seit diese Verunreinigungen in bestimmten, Sartane enthaltenden Arzneimitteln zum ersten Mal entdeckt wurden, arbeiten die Aufsichtsbehörden in der EU am Schutz der Gesundheit von Patienten. Im Anschluss an Tests erfolgte ein Rückruf bestimmter Arzneimittel aus Apotheken; diese werden in der EU nicht mehr angewendet.
- Die EMA ergreift nun weitere Maßnahmen, um das Vorhandensein dieser Verunreinigungen in künftigen Chargen von Sartane enthaltenden Arzneimitteln zu verhindern.
- Ein rigoroses Testverfahren wurde eingesetzt, um sicherzustellen, dass Sartane enthaltende Arzneimittel über eine angemessene Sicherheit verfügen.
- Sie sollten die Behandlung mit Sartane enthaltenden Arzneimitteln nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen.
- Wenn Sie Fragen zu Ihrem Arzneimittel oder zu Arzneimitteln haben, mit denen Sie in der Vergangenheit behandelt wurden, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Sie können ebenfalls mit Ihrer [nationalen Arzneimittelbehörde](#) Kontakt aufnehmen.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Nitrosamine sind hochwirksame Karzinogene bei Tieren und mutmaßliche Karzinogene bei Menschen.
- Diese Verunreinigungen können sich im Rahmen der Herstellung von Sartanen bilden, die einen Tetrazolring enthalten, wenn bestimmte Reaktionsbedingungen gegeben sind oder wenn verunreinigte Materialien verwendet werden.
- Bei NDMA umfasst der Schlüsselschritt Dimethylamin (DMA), das bei Anwesenheit von Nitriten die Verunreinigung bildet – in der Regel unter sauren Bedingungen. Ein ähnlicher Schritt – unter Beteiligung von Diethylamin (DEA) – ist mit dem Vorhandensein von NDEA verbunden.
- Ein rigoroses Testverfahren wurde eingesetzt, um sicherzustellen, dass Sartane enthaltende Arzneimittel über eine angemessene Sicherheit verfügen.
- Falls weitere Rückrufe oder sonstige Maßnahmen erforderlich werden sollten, werden die nationalen Behörden Sie über die einzuleitenden Maßnahmen informieren.

- Die Hersteller müssen nun ihre Herstellungsverfahren überprüfen, um das Vorhandensein von Nitrosaminen zu verhindern.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Die Überprüfung betrifft Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan und Valsartan, die einer als Sartane (auch als Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bekannten) bezeichneten Klasse von Arzneimitteln angehören.

Diese Sartane enthaltenden Arzneimittel weisen eine bestimmte Ringstruktur (Tetrazol) auf, deren Synthese potenziell zu der Bildung von Nitrosamin-Verunreinigungen führen könnte. Andere Arzneimittel dieser Klasse wie Azilsartan, Eprosartan und Telmisartan, die diesen Ring nicht aufweisen, wurden in diese Überprüfung nicht einbezogen.

Diese Arzneimittel werden zur Behandlung von Patienten mit Hypertonie (Bluthochdruck) und Patienten mit bestimmten Herz- oder Nierenerkrankungen angewendet. Sie wirken, indem sie die Wirkung von Angiotensin II blockieren; hierbei handelt es sich um ein Hormon, durch das sich die Blutgefäße zusammenziehen und der Blutdruck steigt.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Valsartan-Arzneimitteln wurde am 5. Juli 2018 auf Ersuchen der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet. Am 20. September 2018 wurde die Überprüfung auf Arzneimittel ausgeweitet, die Candesartan, Irbesartan, Losartan und Olmesartan enthalten.

Die Überprüfung wurde vom Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln verantwortlich ist, durchgeführt; der CHMP nahm das Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission übermittelt, die zwischen dem [2. April](#) und dem [17. April 2019](#) im Hinblick auf die betroffenen Arzneimittel in allen EU-Mitgliedstaaten anwendbare, endgültige rechtsverbindliche Entscheidungen getroffen hat.