



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 Απριλίου 2019
EMA/248364/2019 αναθ. 1

Φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες: έλεγχος των διαδικασιών παραγωγής από τις εταιρείες για να αποφευχθεί η παρουσία προσμίξεων νιτροζαμινών

Στις 31 Ιανουαρίου 2019, ο EMA εξέδωσε σύσταση σύμφωνα με την οποία οι εταιρείες που παρασκευάζουν αντιυπερτασικά φάρμακα τα οποία περιέχουν σαρτάνες (γνωστά και ως ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II) πρέπει να ελέγξουν τις διαδικασίες παραγωγής, ώστε να μην προκύπτουν προσμίξεις νιτροζαμινών.

Οι εταιρείες θα έχουν μια μεταβατική περίοδο για την πραγματοποίηση των απαραίτητων αλλαγών, κατά τη διάρκεια της οποίας θα ισχύουν αυστηρά προσωρινά όρια για τα επίπεδα αυτών των προσμίξεων. Μετά το πέρας αυτής της περιόδου, οι εταιρείες θα πρέπει να αποδείξουν ότι τα προϊόντα τους με σαρτάνες δεν περιέχουν ανιχνεύσιμα επίπεδα τέτοιων προσμίξεων, προκειμένου να επιτραπεί η χρήση των εν λόγω προϊόντων εντός της ΕΕ.

Οι EMA εξέδωσε αυτές τις συστάσεις μετά την επανεξέταση των ουσιών N-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) και N-νιτροζοδιαιθυλαμίνη (NDEA), οι οποίες έχουν ταξινομηθεί ως πιθανώς καρκινογόνες για τον άνθρωπο (ουσίες οι οποίες θα μπορούσαν να προκαλέσουν καρκίνο) και έχουν ανιχνευθεί σε ορισμένα φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες.

Στη συντριπτική πλειονότητα των φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες είτε δεν ανιχνεύθηκαν προσμίξεις είτε ανιχνεύθηκαν σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

Κατά την επανεξέταση εκτιμήθηκε ο υψηλότερος δυνατός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου με αυτές τις προσμίξεις. Η επανεξέταση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, εάν 100.000 ασθενείς λάμβαναν βαλσαρτάνη που παράγεται από την εταιρεία [Zhejiang Huahai](#) (στην οποία ανιχνεύθηκαν τα υψηλότερα επίπεδα προσμίξεων) καθημερινά για 6 έτη στη μέγιστη δόση, θα μπορούσαν να προκύψουν 22 επιπλέον περιστατικά καρκίνου λόγω NDMA κατά τη διάρκεια ζωής αυτών των 100.000 ασθενών. Η παρουσία NDEA στα φάρμακα αυτά θα μπορούσε να οδηγήσει σε 8 επιπλέον περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο καθημερινά για 4 έτη στη μέγιστη δόση.¹

Οι εκτιμήσεις προέκυψαν μέσω παρέκτασης των αποτελεσμάτων μελετών σε ζώα και είναι πολύ χαμηλές σε σύγκριση με τον διά βίου κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στην ΕΕ (1 στους 2).

¹ Οι περίοδοι των 6 και 4 ετών βασίζονται στο χρονικό διάστημα κατά το οποίο θεωρείται ότι οι ουσίες NDMA και NDEA περιέχονται στη βαλσαρτάνη της εταιρείας Zhejiang Huahai.



Πώς προέκυψε η παρουσία προσμίξεων σε σαρτάνες

Πριν από τον Ιούνιο του 2018, οι ουσίες NDMA και NDEA δεν περιλαμβάνονταν στις γνωστές προσμίξεις των φαρμάκων με σαρτάνες και, ως εκ τούτου, δεν ανιχνεύονταν από τους συνήθεις ελέγχους.

Πλέον έχει γίνει γνωστό ότι είναι δυνατός ο σχηματισμός τέτοιων προσμίξεων κατά την παραγωγή σαρτανών που περιέχουν έναν ειδικό δακτύλιο στη δομή τους, τον αποκαλούμενο δακτύλιο τετραζόλης, υπό συγκεκριμένες συνθήκες και όταν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι διαλύτες, αντιδραστήρια και άλλες πρώτες ύλες. Επιπλέον, η παρουσία των προσμίξεων σε ορισμένες σαρτάνες είναι πιθανό να οφείλεται στην ακούσια χρήση μολυσμένου εξοπλισμού ή αντιδραστηρίων από τους παρασκευαστές κατά τη διαδικασία παραγωγής.

Οι εταιρείες πρέπει τώρα να λάβουν μέτρα για την αποφυγή της παρουσίας τέτοιων προσμίξεων και να υποβάλουν τα προϊόντα τους σε αυστηρούς ελέγχους.

Έλεγχοι κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της μεταβατικής περιόδου

Παρόλο που ο στόχος είναι η απουσία ανιχνεύσιμων προσμίξεων νιτροζαμινών στις σαρτάνες, έχουν εφαρμοστεί προσωρινά όρια για τις ουσίες NDMA και NDEA, σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.²

Τα προϊόντα που περιέχουν οποιαδήποτε από τις δύο προσμίξεις σε επίπεδο που υπερβαίνει αυτά τα όρια ή τα προϊόντα που περιέχουν και τις δύο νιτροζαμίνες σε οποιοδήποτε επίπεδο δεν θα επιτρέπονται εντός της ΕΕ.

Τα όρια βασίζονται στη μέγιστη ημερήσια πρόσληψη για κάθε πρόσμιξη, η οποία προέκυψε από μελέτες σε ζώα: 96,0 νανογραμμάρια για την NDMA και 26,5 νανογραμμάρια για την NDEA. Αν οι τιμές αυτές διαιρεθούν με τη μέγιστη ημερήσια δόση για κάθε δραστική ουσία, προκύπτει το όριο σε μέρη ανά εκατομμύριο (ppm) (βλ. πίνακα 1).

Η μεταβατική περίοδος των 2 ετών θα δώσει τη δυνατότητα στις εταιρείες να πραγματοποιήσουν τις αναγκαίες αλλαγές στις διαδικασίες παραγωγής τους και να θέσουν σε εφαρμογή συστήματα ελέγχων ικανά να ανιχνεύσουν ακόμη και τις παραμικρές ποσότητες τέτοιων προσμίξεων.

Μετά το πέρας της μεταβατικής περιόδου, οι εταιρείες πρέπει να αποκλείσουν την παρουσία ακόμη και των κατώτατων επιπέδων NDEA ή NDMA στα προϊόντα τους (< 0,03 μέρη ανά εκατομμύριο).

Table 1. Προσωρινά όρια για προσμίξεις NDMA και NDEA

Δραστική ουσία (μέγ. ημερήσια δόση)	NDMA		NDEA	
	Μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (ppm)	Μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (ppm)
Καντεσαρτάνη (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Ιρβεσαρτάνη (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Λοσαρτάνη (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Ολμεσαρτάνη (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Βαλσαρτάνη (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

² Κατευθυντήριες οδηγίες του Διεθνούς Συμβουλίου για την εναρμόνιση των τεχνικών απαιτήσεων για τα φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση (ICH): M7(R1)

Συνεχιζόμενη διερεύνηση

Ο EMA και οι εθνικές αρχές θα συνεχίσουν να ερευνούν την παρουσία προσμίξεων νιτροζαμινών σε φάρμακα, καθώς και άλλων προσμίξεων, όπως N-νιτροζο-αιθυλο-ισοπροπυλαμίνης (EIPNA), N-νιτροζο-δισοπροπυλαμίνης (DIPNA) και N-νιτροζο-N-μεθυλαμινο βουτυρικού οξέος (NMBA).

Οι αρχές στην ΕΕ θα λάβουν επίσης υπόψη τα διδάγματα που μπορούν να αντληθούν από αυτήν την επανεξέταση για τη βελτίωση του τρόπου ανίχνευσης και χειρισμού των προσμίξεων σε φάρμακα.

Οι συστάσεις του EMA για τις ουσίες NDMA και NDEA διαβιβάστηκαν στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε νομικά δεσμευτικές αποφάσεις. Στον ιστότοπο του EMA έχει δημοσιευθεί έκθεση αξιολόγησης με περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την επανεξέταση.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Υπάρχει πολύ μικρός κίνδυνος πρόκλησης καρκίνου στον άνθρωπο από την παρουσία προσμίξεων νιτροζαμινών στα επίπεδα που ανιχνεύθηκαν σε ορισμένα φάρμακα τα οποία περιέχουν σαρτάνες.
- Από την πρώτη στιγμή που εντοπίστηκαν τέτοιες προσμίξεις σε ορισμένα φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες, οι ρυθμιστικές αρχές της ΕΕ εργάζονται για την προστασία της υγείας των ασθενών. Κατόπιν ελέγχων, ορισμένα φάρμακα έχουν ανακληθεί από τα φαρμακεία και δεν χρησιμοποιούνται πλέον εντός της ΕΕ.
- Ο EMA λαμβάνει επί του παρόντος περαιτέρω μέτρα για την πρόληψη της παρουσίας τέτοιων προσμίξεων σε μελλοντικές παρτίδες φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες.
- Εφαρμόζεται αυστηρό σύστημα ελέγχων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η ασφάλεια των φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες είναι αποδεκτή.
- Δεν θα πρέπει να διακόψετε τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν σαρτάνες χωρίς να συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- Αν έχετε οποιαδήποτε ερώτηση σχετικά με το φάρμακό σας ή οποιοδήποτε φάρμακο που έχετε λάβει στο παρελθόν, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μπορείτε επίσης να επικοινωνήσετε με τον [εθνικό οργανισμό φαρμάκων](#) της χώρας σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Οι νιτροζαμίνες είναι ουσίες με ισχυρή καρκινογόνο δράση στα ζώα και πιθανή καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο.
- Οι προσμίξεις αυτές μπορούν να σχηματιστούν κατά την παραγωγή σαρτανών που περιέχουν δακτύλιο τετραζόλης υπό ορισμένες συνθήκες αντίδρασης ή όταν χρησιμοποιούνται μολυσμένα υλικά.
- Για την NDMA, το βασικό στάδιο περιλαμβάνει τη διμεθυλαμίνη (DMA), η οποία σχηματίζει την πρόσμιξη παρουσία νιτροδών, συνήθως υπό όξινες συνθήκες. Ένα παρόμοιο στάδιο, το οποίο περιλαμβάνει τη διαιθυλαμίνη (DEA), συνδέεται με την παρουσία της NDEA.
- Εφαρμόζεται αυστηρό σύστημα ελέγχων, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες είναι αποδεκτά ασφαλή.
- Αν υπάρξει ανάγκη για περαιτέρω ανακλήσεις ή για λήψη άλλων μέτρων, θα ενημερωθείτε από τις εθνικές αρχές σχετικά με τις απαιτούμενες ενέργειες.

- Οι παρασκευαστές θα πρέπει τώρα να ελέγξουν τις διαδικασίες παραγωγής τους, έτσι ώστε να αποφευχθεί η παρουσία νιτροζαμινών.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η επανεξέταση αφορά την καντεσαρτάνη, την ιρβεσαρτάνη, τη λοσαρτάνη, την ολμεσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη, οι οποίες ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται σαρτάνες (γνωστές επίσης ως ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης II).

Τα συγκεκριμένα φάρμακα που περιέχουν σαρτάνες διαθέτουν έναν ειδικό δακτύλιο στη δομή τους (τετραζόλη), η σύνθεση του οποίου δύναται να οδηγήσει στον σχηματισμό προσμίξεων νιτροζαμινών. Άλλα φάρμακα της ίδιας κατηγορίας τα οποία δεν διαθέτουν τον συγκεκριμένο δακτύλιο, όπως η αζιλσαρτάνη, η επροσαρτάνη και η τελμισαρτάνη, δεν συμπεριλήφθηκαν στην επανεξέταση.

Τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) και ατόμων με ορισμένες καρδιοπάθειες ή νεφροπάθειες. Δρουν αποκλείοντας τη δράση της αγγειοτασίνης II, μιας ορμόνης που συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία και προκαλεί άνοδο της αρτηριακής πίεσης.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν βαλσαρτάνη ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής στις 5 Ιουλίου 2018, δυνάμει του [άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#). Στις 20 Σεπτεμβρίου 2018, η επανεξέταση επεκτάθηκε στα φάρμακα που περιέχουν καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη και ολμεσαρτάνη.

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του EMA, η οποία είναι αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστικές νομικά δεσμευτικές αποφάσεις για τα σχετικά φάρμακα την περίοδο από [2](#) έως [17](#) Απριλίου 2019, οι οποίες ισχύουν σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.