



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. huhtikuuta 2019
EMA/248364/2019 Tark. 1

Sartaania sisältävät lääkkeet: yhtiöiden on arvioitava valmistusprosessit nitrosamiiniepäpuhtauksien välttämiseksi

EMA suositteli 31. tammikuuta 2019, että sartaania sisältäviä verenpainelääkkeitä (tunnetaan myös nimellä angiotensiini II -reseptorin salpaajat) valmistavat yhtiöt arvioivat valmistusprosessinsa niin ettei niissä muodostu nitrosamiiniepäpuhtauksia.

Yhtiöillä on siirtymäaika tarvittavien muutosten tekemistä varten. Tänä aikana näiden epäpuhtauksien määrille on annettu tiukat tilapäiset raja-arvot. Tämän ajanjakson jälkeen yhtiöiden on osoitettava, että niiden sartaanivalmisteissa ei ole mitattavissa olevia määriä näitä epäpuhtauksia ennen kuin niitä voidaan käyttää EU:ssa.

Nämä suositukset noudattavat EMA:n tekemää arviointia N-nitrosodimetyyliamiinista (NDMA) ja N-nitrosodietyyliamiinista (NDEA), jotka luokitellaan todennäköisiksi karsinogeeneiksi ihmiselle (aineiksi, jotka voivat aiheuttaa syöpää) ja joita on havaittu joissakin sartaanilääkkeissä.

Hyvin suuressa enemmistössä sartaanilääkkeistä epäpuhtauksia joko ei löytynyt tai niiden määrä oli hyvin vähäinen.

Arvioinnissa arvioitiin suurin mahdollinen syöpäriski näille epäpuhtauksille. Siinä pääteltiin, että jos 100 000 potilasta käyttäisi [Zhejiang Huahai](#) -yhtiön valmistaman valsartaanin (jossa epäpuhtauksia oli eniten) suurinta annosta päivittäin 6 vuoden ajan, NDMA aiheuttaisi 22 ylimääräistä syöpätapausta näiden 100 000 potilaan elinaikana. NDEA näissä lääkkeissä voisi johtaa 8 ylimääräiseen tapaukseen 100 000 potilaalla, jotka käyttävät tämän lääkkeen suurinta annosta päivittäin 4 vuoden ajan.¹

Arviot on ekstrapoloitu eläinkokeista ja ovat hyvin alhaisia verrattuna elinaikaiseen syöpäriskiin EU:ssa (1:2).

Kuinka epäpuhtaudet tulivat sartaaneihin

Ennen kesäkuuta 2018 NDMA ja NDEA eivät olleet sartaanilääkkeiden epäpuhtauksien joukossa eikä niitä näin ollen havaittu rutiinitesteissä.

Nyt tiedetään, että näitä epäpuhtauksia voi muodostua sellaisten sartaanien tuotannossa, jotka sisältävät erityisen rengasrakenteen nimeltä tetratsolirengas, tietyissä olosuhteissa ja kun tiettyjä

¹ 6 ja 4 vuotta viittaavat ajanjaksoon, jolloin NDMA:ta ja NDEA:ta uskotaan olleen Zhejiang Huahai -yhtiöstä peräisin olevassa valsartaanissa.



liuottimia, reagensseja ja muita raaka-aineita käytetään. Lisäksi on mahdollista, että epäpuhtauksia oli läsnä joissakin sartaaneissa, koska valmistajat olivat tietämättään käyttäneet saastuneita välineitä tai reagensseja tuotantoprosessissa.

Yhtiöiden on nyt ryhdyttävä toimiin näiden epäpuhtauksien välttämiseksi ja testattava valmisteensa tarkasti.

Testaus siirtymäaikana ja sen jälkeen

Vaikka päämäärä on se, että sartaaneissa ei ole määritettävissä olevia määriä nitrosamiiniepäpuhtauksia, NDMA:lle ja NDEA:lle on asetettu tilapäiset raja-arvot, jotka noudattavat nykyisiä kansainvälisiä suosituksia.²

Valmisteita, jotka sisältävät kumpaa tahansa epäpuhtautta nämä raja-arvot ylittävänä määränä, tai valmisteita, jotka sisältävät kumpaakin nitrosamiinia minä tahansa määränä, ei sallita EU:ssa.

Raja-arvot perustuvat kummankin epäpuhtauden suurimpaan päivittäiseen saantiin eläinkokeista johdettuina: 96,0 nanogrammaa NDMA:lle ja 26,5 nanogrammaa NDEA:lle. Näiden jakaminen kummankin vaikuttavan aineen suurimmalla päivittäisellä annoksella antaa raja-arvon miljoonasosina (ks. taulukko 1).

Siirtymäaika, joka kestää 2 vuotta, sallii yhtiöiden tehdä tarvittavat muutokset tuotantoprosesseihinsa ja järjestää testausohjelmat, joiden perusteella voidaan havaita näiden epäpuhtauksien pienimmätkin määrät.

Siirtymäajan jälkeen yhtiöiden on poistettava vieläkin pienemmät NDEA- tai NDMA-pitoisuudet valmisteissaan (< 0,03 miljoonasosaa).

Table 1. Tilapäiset raja-arvot NDMA- ja NDEA-epäpuhtauksille

Vaikuttava aine (suurin päivittäinen annos)	NDMA		NDEA	
	Suurin päivittäinen saanti (ng)	Raja-arvo (ppm)	Suurin päivittäinen saanti (ng)	Raja-arvo (ppm)
Kandesartaani (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartaani (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartaani (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartaani (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartaani (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Tutkimus jatkuu

EMA ja kansalliset viranomaiset jatkavat nitrosamiiniepäpuhtauksien esiintymisen tutkimista lääkkeissä, mukaan lukien muut epäpuhtaudet kuten N-nitrosoetyyli-isopropyyliamiini (EIPNA), N-nitrosodi-isopropyyliamiini (DIPNA) ja N-nitroso-N-metyyliaminovoihappo (NMBA).

Viranomaiset EU:ssa harkitsevat myös, mitä tästä arvioinnista voidaan oppia sen parantamiseksi, miten lääkkeiden epäpuhtauksia tunnistetaan ja käsitellään.

² Ihmiselle tarkoitettujen lääkkeiden rekisteröintivaatimusten yhdenmukaistamista käsittelevän kansainvälisen neuvoston (International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use, ICH) ohje: M7(R1)

EMA:n NDMA:ta ja NDEA:ta koskevat suositukset lähetettiin Euroopan komissiolle, joka teki asiasta oikeudellisesti sitovat päätökset. EMA:n verkkosivustolla on julkaistu arviointilausunto, jossa annetaan lisätietoja arvioinnista.

Tietoa potilaille

- On olemassa hyvin pieni riski, että nitrosamiiniepäpuhtaudet määrinä, joita löydettiin aikaisemmin joistakin sartaanilääkkeistä, voisivat aiheuttaa syöpää ihmisille.
- Siitä lähtien kun näitä epäpuhtauksia havaittiin ensimmäisen kerran joissakin sartaanilääkkeissä, viranomaiset EU:ssa ovat työskennelleet potilaiden terveyden suojelemiseksi. Testien jälkeen jotkin lääkkeet on vedetty pois apteekeista eikä niitä enää käytetä EU:ssa.
- EMA ryhtyy nyt jatkotoimiin, joilla estetään näiden epäpuhtauksien esiintyminen sartaanilääkkeiden tulevissa erissä.
- Käytössä on tarkka testausohjelma, jolla varmistetaan, että sartaanilääkkeet ovat hyväksyttävästi turvallisia.
- Älä lopeta minkään sartaanilääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärisi kanssa.
- Jos sinulla on kysymyksiä lääkkeestäsi tai aiemmin käyttämästäsi lääkkeestä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Voit myös ottaa yhteyttä [kansalliseen lääkevalvontaviranomaiseen](#).

Tietoja hoitoalan ammattilaisille

- Nitrosamiinit ovat voimakkaita karsinogeneja eläimissä ja todennäköisesti karsinogeneja ihmisillä.
- Näitä epäpuhtauksia voi muodostua sellaisten sartaanien tuotannon aikana, jotka sisältävät tetratsolirenkaan, tietyissä reaktio-olosuhteissa tai kun käytetään saastuneita materiaaleja.
- NDMA:n osalta tärkeä vaihe sisältää dimetyyliamiinin (DMA), joka muodostaa epäpuhtauden nitriittien läsnä ollessa, yleensä happamissa olosuhteissa. Samanlainen vaihe – joka sisältää dietyyliamiinin (DEA) – on liitetty NDEA:n läsnäoloon.
- Käytössä on tarkka testausohjelma, jolla varmistetaan, että sartaanilääkkeet ovat hyväksyttävästi turvallisia.
- Jos ilmenee tarvetta muille takaisinvedoille tai muille toimenpiteille, kansalliset viranomaiset ilmoittavat sinulle, mihin toimiin on ryhdyttävä.
- Valmistajien on nyt arvioitava tuotantoprosessinsa nitrosamiinien esiintymisen välttämiseksi.

Lisätietoa lääkevalmisteesta

Arviointi koskee kandesartaania, irbesartaania, losartaania, olmesartaania ja valsartaania, jotka kuuluvat sartaaneiksi kutsuttuun lääkeluokkaan (nämä lääkkeet tunnetaan myös nimellä angiotensiini II -reseptorin antagonistit).

Näillä sartaanilääkkeillä on erityinen rengasrakenne (tetratsoli), jonka synteesi voi mahdollisesti johtaa nitrosamiiniepäpuhtauksien muodostumiseen. Muita tämän luokan lääkkeitä, joilla ei ole tätä rengasta, kuten atsiilisartaani, eprosartaani ja telmisartaani, ei sisällytetty mukaan arviointiin.

Näitä lääkkeitä käytetään hoitamaan potilaita, joilla on hypertensio (korkea verenpaine) ja potilaita, joilla on tiettyjä sydän- tai munuaissairauksia. Ne toimivat estäen angiotensiini II:n, hormonin joka supistaa verisuonia ja saa aikaan verenpaineen nousun, toimintaa.

Lisätietoa menettelystä

Valsartaanilääkkeiden arviointi aloitettiin 5. heinäkuuta 2018 Euroopan komission pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan](#) mukaisesti. 20. syyskuuta 2018 arviointiin lisättiin kandesartaania, irbesartaania, losartaania ja olmesartaania sisältävät lääkkeet.

Arvioinnin teki EMA:n Lääkevalmistekomitea (CHMP), joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä. Komitea laati myös viraston lausunnon. CHMP:n lausunto lähetettiin Euroopan komissiolle, joka teki lopulliset, oikeudellisesti sitovat päätökset kyseisistä lääkkeistä [2.](#) – [17.](#) huhtikuuta 2019 välisenä aikana. Nämä päätökset koskevat kaikkia EU:n jäsenmaita.