



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Le 17 avril 2019  
EMA/248364/2019 Rév.1

## Médicaments à base de sartans: les entreprises doivent revoir leurs procédés de fabrication afin d'éviter la présence d'impuretés de type nitrosamines

Le 31 janvier 2019, l'EMA a recommandé aux fabricants de médicaments contre l'hypertension à base de sartans (également connus sous le nom d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) de revoir leurs procédés de fabrication afin qu'ils ne produisent pas d'impuretés de type nitrosamines.

Les fabricants bénéficient d'une période de transition pour apporter les modifications nécessaires, durant laquelle s'appliquent des limites provisoires strictes concernant les teneurs de ces impuretés. Après cette période de transition, les entreprises devront démontrer que leurs produits à base de sartans ne contiennent pas de teneurs quantifiables de ces impuretés avant leur utilisation dans l'UE.

Ces recommandations font suite à un examen mené par l'EMA portant sur la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiméthylamine (NDEA), qui sont classées comme cancérigènes probables pour l'homme (substances pouvant causer des cancers) et qui ont été décelées dans certains médicaments à base de sartans.

Pour la grande majorité des médicaments à base de sartans, aucune impureté n'a été décelée ou, lorsqu'il y en avait, elles étaient présentes en très faibles quantités.

L'examen a consisté à évaluer le risque de cancer le plus élevé engendré par ces impuretés. Il a conclu que sur 100 000 patients prenant quotidiennement du valsartan de la société [Zhejiang Huahai](#) (dans lequel ont été décelées les teneurs les plus élevées d'impuretés) pendant 6 ans à la dose la plus élevée, 22 cas supplémentaires de cancer dus à la présence de NDMA pourraient survenir au cours de la vie de ces 100 000 patients. La présence de NDEA dans ces médicaments pourrait entraîner 8 cas supplémentaires pour 100 000 patients prenant quotidiennement le médicament à la dose la plus élevée pendant 4 ans.<sup>1</sup>

Les estimations ont été extrapolées à partir d'études menées sur des animaux et sont très faibles en comparaison avec le risque de cancer au cours de la vie dans l'UE (1 sur 2).

### Comment la présence de ces impuretés dans les sartans s'explique-t-elle?

Avant juin 2018, la NDMA et la NDEA ne faisaient pas partie des impuretés identifiées dans les médicaments à base de sartans et n'étaient donc pas détectées par les tests de routine.

---

<sup>1</sup> Les périodes de 6 et 4 ans renvoient aux durées pendant lesquelles il est estimé que la NDMA et la NDEA étaient présentes dans le valsartan de la société Zhejiang Huahai.



On sait maintenant que ces impuretés peuvent se former durant le processus de production des sartans qui contiennent une structure cyclique spécifique appelée cycle tétrazole dans certaines conditions et lorsque certains solvants, réactifs et autres matières premières sont utilisés. De plus, la présence des impuretés dans certains sartans pourrait être attribuable à une utilisation involontaire par les fabricants d'équipements ou de réactifs contaminés dans le procédé de fabrication.

Les entreprises doivent maintenant prendre des mesures afin d'éviter la présence de ces impuretés et d'effectuer des tests rigoureux sur leurs produits.

### Tests pendant et après la période de transition

Bien que l'objectif soit de ne pas avoir de teneurs quantifiables des impuretés de type nitrosamines dans les sartans, des limites provisoires ont été fixées pour la NDMA et la NDEA conformément aux lignes directrices internationales actuelles.<sup>2</sup>

Les produits contenant l'une ou l'autre de ces impuretés dans des teneurs supérieures à ces limites, ou les produits contenant les deux nitrosamines, quelle qu'en soit la teneur, ne seront pas autorisés dans l'UE.

Les limites sont basées sur la quantité maximale journalière pour chaque impureté établie sur la base d'études menées sur des animaux: 96,0 nanogrammes pour la NDMA et 26,5 nanogrammes pour la NDEA. En divisant ces valeurs par la dose quotidienne maximale pour chaque substance active, on obtient la limite en parties par million (voir tableau 1).

La période de transition, qui durera deux ans, permettra aux entreprises d'apporter les modifications nécessaires à leurs procédés de fabrication et de mettre en place des tests permettant de détecter les quantités les plus faibles pour ces impuretés.

À l'issue de cette période de transition, les entreprises devront démontrer que leurs produits ne contiennent pas de NDEA ou de NDMA, même dans des teneurs plus faibles (< 0,03 ppm).

**Table 1.** Limites provisoires pour les impuretés NDMA et NDEA

Substance active (dose quotidienne maximale)	NDMA		NDEA	
	Quantité maximale journalière (ng)	Limite (ppm)	Quantité maximale journalière (ng)	Limite (ppm)
Candésartan (32 mg)	96,0	<b>3,000</b>	26,5	<b>0,820</b>
Irbésartan (300 mg)	96,0	<b>0,320</b>	26,5	<b>0,088</b>
Losartan (150 mg)	96,0	<b>0,640</b>	26,5	<b>0,177</b>
Olmésartan (40 mg)	96,0	<b>2,400</b>	26,5	<b>0,663</b>
Valsartan (320 mg)	96,0	<b>0,300</b>	26,5	<b>0,082</b>

### Les investigations continuent

Les investigations menées par l'EMA et les autorités nationales concernant la présence des impuretés de type nitrosamines dans les médicaments vont se poursuivre et seront étendues à d'autres

<sup>2</sup> Lignes directrices M7 de de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)

impuretés telles que la N-nitrosoéthylisopropylamine (EIPNA), la N-nitrosodiisopropylamine (DIPNA) et l'acide N-nitroso-N-méthylamino-butérique (NMBA).

Les autorités de l'UE vont également prendre en considération les leçons qui peuvent être tirées de cet examen afin d'améliorer la façon dont les impuretés contenues dans les médicaments sont identifiées et prises en charge.

Les recommandations de l'EMA pour la NDMA et la NDEA ont été transmises à la Commission européenne, qui a émis une décision juridiquement contraignante. Un rapport d'évaluation fournissant des détails complémentaires sur l'examen a été publié sur le site web de l'EMA.

### Informations à l'intention des patients

- Le risque que les impuretés de type nitrosamines dans des teneurs que l'on trouvait auparavant dans certains médicaments à base de sartans puissent causer des cancers chez l'homme est très faible.
- Depuis que ces impuretés ont été détectées pour la première fois dans certains médicaments à base de sartans, les autorités réglementaires de l'UE se sont efforcées de protéger la santé des patients. À la suite de tests, certains médicaments ont été retirés des rayons des pharmacies et ne sont plus utilisés dans l'UE.
- L'EMA prend actuellement d'autres mesures afin d'éviter la présence de ces impuretés dans les futurs lots de médicaments à base de sartans.
- Des tests rigoureux sont en place pour garantir que les médicaments à base de sartans sont acceptables sur le plan de la sécurité.
- Vous ne devez pas interrompre la prise d'un médicament à base de sartans sans en avoir parlé à votre médecin.
- Si vous avez des questions au sujet de votre médicament ou de tout médicament que vous avez pris dans le passé, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pouvez également contacter votre [autorité nationale des médicaments](#).

### Informations à l'intention des professionnels de santé

- Les nitrosamines sont des cancérogènes avérés pour les animaux et des cancérogènes probables pour l'homme.
- Ces impuretés peuvent se former durant le processus de production des sartans qui contiennent un cycle tétrazole lorsque certaines conditions réactionnelles sont remplies ou lorsque des matériaux contaminés sont utilisés.
- Pour la NDMA, l'étape clé implique la diméthylamine (DMA) qui forme l'impureté en présence de nitrites, généralement dans des conditions acides. Une étape similaire - impliquant la diéthylamine (DEA) - est liée à la présence de NDEA.
- Des tests rigoureux sont en place pour garantir que les médicaments à base de sartans sont acceptables sur le plan de la sécurité.
- Si d'autres rappels ou d'autres mesures s'avèrent nécessaires, les autorités nationales vous informeront des mesures à prendre.
- Les fabricants doivent à présent revoir leurs procédés de fabrication afin d'éviter la présence de nitrosamines.

---

## Plus d'informations sur le médicament

L'examen porte sur le candésartan, l'irbésartan, le losartan, l'olmésartan et le valsartan, qui appartiennent à une classe de médicaments appelés sartans (également appelés antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II).

Ces médicaments à base de sartans ont une structure cyclique spécifique (tétrazole) dont la synthèse pourrait potentiellement conduire à la formation d'impuretés de type nitrosamines. D'autres médicaments de cette classe qui ne contiennent pas ce cycle, comme l'azilsartan, l'éprosartan et le telmisartan, n'ont pas été inclus dans l'examen.

Ces médicaments sont utilisés dans le traitement des patients souffrant d'hypertension (atteints d'hypertension artérielle) et des patients atteints de certaines maladies cardiaques ou rénales. Ils agissent en bloquant l'action de l'angiotensine II, une hormone qui provoque la constriction des vaisseaux sanguins et entraîne une augmentation de la tension artérielle.

## Plus d'informations sur la procédure

L'examen des médicaments à base de valsartan a été mené le 5 juillet 2018 par la Commission européenne, au titre de [l'article 31 de la directive 2001/83/CE](#). Le 20 septembre 2018, l'examen a été étendu aux médicaments contenant du candésartan, de l'irbésartan, du losartan et de l'olmésartan.

L'examen a été réalisé par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA, chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a rendu des décisions finales juridiquement contraignantes pour les médicaments concernés entre le [2](#) et le [17 avril](#) 2019, applicables dans tous les États membres de l'UE.