



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. travnja 2019.  
EMA/248364/2019 Rev1

## Lijekovi iz skupine sartana: tvrtke trebaju preispitati proizvodne procese kako bi se izbjegla prisutnost nitrozaminskih nečistoća

EMA je 31. siječnja 2019. dala preporuku tvrtkama koje proizvode lijekove iz skupine sartana za snižavanje krvnog tlaka (poznate i kao blokatori receptora angiotenzina II) da preispitaju svoje proizvodne procese kako se ne bi stvarale nitrozaminske nečistoće.

Tvrtkama će biti omogućeno prijelazno razdoblje za provedbu potrebnih promjena tijekom kojega će se primjenjivati stroge privremene granične vrijednosti u pogledu razina tih nečistoća. Nakon tog razdoblja tvrtke će morati dokazati da njihovi proizvodi iz skupine sartana ne sadržavaju mjerljive razine tih nečistoća prije njihove uporabe u EU-u.

Ove se preporuke nadovezuju na ocjenjivanje N-nitrozodimetilamina (NDMA) i N-nitrozodietilamina (NDEA), koji su kategorizirani kao tvari za koje se pretpostavlja da su karcinogene za ljude (tvari koje mogu uzrokovati rak) i koje su otkrivene u određenim lijekovima iz skupine sartana, koje je provela EMA.

U velikoj većini lijekova iz skupine sartana nečistoće nisu pronađene ili su bile prisutne u vrlo niskim razinama.

Ocjenjivanjem je procijenjen najveći mogući rizik od raka u slučaju prisutnosti navedenih nečistoća. Zaključeno je da kad bi 100 000 bolesnika uzimalo najveću dozu valsartana proizvođača [Zhejiang Huahai](#) (u kojemu su utvrđene najveće razine nečistoća) svakodnevno tijekom šest godina, tijekom života tih 100 000 bolesnika mogla bi se pojaviti dodatna 22 slučaja raka koje je prouzročila tvar NDMA. Tvar NDEA u tim lijekovima mogla bi prouzročiti osam slučajeva više u 100 000 bolesnika koji svakodnevno tijekom četiri godine uzimaju najveću dozu lijeka.<sup>1</sup>

Procjene su ekstrapolirane iz ispitivanja provedenih na životinjama i vrlo su niske u usporedbi s rizikom od raka tijekom života u EU-u (u 1 na 2 slučaja).

### **Kako su se nečistoće pojavile u lijekovima iz skupine sartana**

Prije lipnja 2018. tvari NDMA i NDEA nisu se nalazile među nečistoćama utvrđenima u lijekovima iz skupine sartana i stoga nisu bile otkrivene rutinskim ispitivanjima.

---

<sup>1</sup> Razdoblja od šest godina i četiri godine odnose se na razdoblje za koje se smatra da su tvari NDMA i NDEA prisutne u valsartanu proizvođača Zhejiang Huahai.



Sada je poznato je da te nečistoće mogu nastati tijekom proizvodnje sartana koji imaju posebnu prstenastu strukturu, takozvani tetrazolni prsten, u određenim uvjetima i kada se upotrebljavaju određena otapala, reagensi i ostale sirovine. Osim toga, moguće je da su nečistoće bile prisutne u nekim sartanima jer su proizvođači u proizvodnom procesu nehotice upotrebljavali kontaminiranu opremu ili reagense.

Tvrtke moraju poduzeti određene mjere kako bi se izbjegla prisutnost tih nečistoća i provesti strogo ispitivanje svojih proizvoda.

### Ispitivanje tijekom i nakon prijelaznog razdoblja

Budući da je cilj postići da u sartanima ne bude mjerljivih nitrozaminskih nečistoća, utvrđene su privremene granične vrijednosti za tvari NDMA i NDEA u skladu s trenutačnim međunarodnim smjernicama.<sup>2</sup>

Proizvodi koji sadržavaju nečistoće u razinama većima od navedenih graničnih vrijednosti ili proizvodi koji sadržavaju oba nitrozamina u bilo kojoj razini neće biti dopušteni u EU-u.

Te se granične vrijednosti temelje na maksimalnom dnevnom unosu svake nečistoće i proizlaze iz ispitivanja provedenih na životinjama: 96,0 nanograma za NDMA i 26,5 nanograma za NDEA. Kada se te količine podijele s maksimalnom dnevnom dozom svake djelatne tvari, dobiva se granična vrijednost izražena u dijelovima na milijun (vidjeti Tablicu 1).

Tijekom prijelaznog razdoblja, koje će trajati dvije godine, tvrtke će moći provesti potrebne promjene u svojim proizvodnim procesima i uspostaviti sustave ispitivanja kojima se mogu otkriti i najmanje količine tih nečistoća.

Nakon isteka prijelaznog razdoblja tvrtke moraju isključiti prisutnost čak i najnižih razina tvari NDEA i NDMA u svojim proizvodima (< 0,03 dijelova na milijun).

**Table 1.** Privremene granične vrijednosti za nečistoće u obliku NDMA i NDEA

Djelatna tvar (maksimalna dnevna doza)	NDMA		NDEA	
	Maksimalni dnevni unos (ng)	Granična vrijednost (ppm)	Maksimalni dnevni unos (ng)	Granična vrijednost (ppm)
kandesartan (32 mg)	96,0	<b>3,000</b>	26,5	<b>0,820</b>
irbesartan (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>
olmesartan (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>

### Istraživanje se nastavlja

EMA i nacionalna tijela nastaviti će s istraživanjem prisutnosti nitrozaminskih onečišćenja u lijekovima, uključujući druga onečišćenja kao što su N-nitrozo-etilizopropilamin (EIPNA), N-nitrozo-dizopropilamin (DIPNA) i N-nitrozo-N-metilamino butirična kiselina (NMBA).

<sup>2</sup> Smjernice Međunarodnog vijeća za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za farmaceutske proizvode za primjenu u ljudi (ICH): M7(R1)

Tijela u EU-u ujedno će uzeti u obzir saznanja stečena na temelju ovog ocjenjivanja kako bi poboljšala način utvrđivanja onečišćenja u lijekovima i postupanja s njima.

Preporuke EMA-e o tvarima NDMA i NDEA poslane su Europskoj komisiji, koja je donijela pravno obvezujuće odluke. Na internetskoj stranici EMA-e objavljeno je izvješće o procjeni koje sadržava više pojedinosti o ocjenjivanju.

### Informacije za bolesnike

- Postoji vrlo mali rizik da su nitrozaminske nečistoće u razinama koje su prethodno utvrđene u nekim lijekovima iz skupine sartana mogle uzrokovati rak u ljudi.
- Otkad su te nečistoće prvi put uočene u nekim lijekovima iz skupine sartana, regulatorna tijela u EU-u rade na zaštiti zdravlja bolesnika. Nakon ispitivanja neki su lijekovi povučeni iz ljekarni i više se ne upotrebljavaju u EU-u.
- EMA trenutačno poduzima dodatne mjere kako bi se izbjegla prisutnost tih nečistoća u budućim serijama lijekova iz skupine sartana.
- Uspostavljen je strog sustav ispitivanja kako bi se zajamčilo da su lijekovi iz skupine sartana sigurni u prihvatljivoj mjeri.
- Ne smijete prestati uzimati bilo koju vrstu lijeka iz skupine sartana prije nego što razgovarate sa svojim liječnikom.
- Imate li pitanja u vezi s lijekom koji uzimate ili koji ste uzimali u prošlosti, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku. Možete se obratiti i svojem [nacionalnom tijelu nadležnom za lijekove](#).

### Informacije za zdravstvene radnike

- Nitrozamini su tvari koje su u velikoj mjeri karcinogene za životinje i za koje se pretpostavlja da su karcinogene za ljude.
- Te nečistoće mogu nastati tijekom proizvodnje sartana koji sadržavaju tetrazolni prsten kada su zadovoljeni određeni uvjeti reakcije ili kada se upotrebljavaju kontaminirani materijali.
- Kada je riječ o tvari NDMA, ključni korak obuhvaća dimetilamin (DMA), koji stvara nečistoću u prisutnosti nitrita, obično u kiselim uvjetima. Sličan korak, koji obuhvaća dietilamin (DEA), povezan je s prisutnošću tvari NDEA.
- Uspostavljen je strog sustav ispitivanja kako bi se zajamčilo da su lijekovi iz skupine sartana sigurni u prihvatljivoj mjeri.
- U slučaju potrebe za dodatnim opozivima ili drugim mjerama, nacionalna tijela obavijestit će vas o mjerama koje trebate poduzeti.
- Proizvođači moraju preispitati svoje proizvodne procese kako bi se izbjegla prisutnost nitrozamina.

---

### Više o lijeku

Ocjenjivanje se odnosi na kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan i valsartan, koji pripadaju skupini lijekova naziva sartani (poznati i kao antagonisti receptora angiotenzina II).

Ti lijekovi iz skupine sartana imaju specifičnu prstenastu (tetrazolnu) strukturu čija sinteza može dovesti do nastanka nitrozaminskih nečistoća. Ostali lijekovi iz ove skupine koji nemaju takav prsten, kao što su azilsartan, eprosartan i telmisartan, nisu obuhvaćeni ovim ocjenjivanjem.

Ti se lijekovi upotrebljavaju za liječenje bolesnika s hipertenzijom (povišenim krvnim tlakom) i bolesnika s određenim bolestima srca ili bubrega. Djeluju tako da blokiraju djelovanje angiotenzina II, hormona koji sužava krvne žile i uzrokuje povišenje krvnog tlaka.

### **Više o postupku**

Ocjenjivanje lijekova koji sadržavaju valsartan pokrenuto je 5. srpnja 2018. na zahtjev Europske komisije u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#). Ocjenjivanje je 20. rujna 2018. prošireno na lijekove koji sadržavaju kandesartan, irbesartan, losartan i olmesartan.

Ocjenjivanje je provelo Povjerenstvo za lijekove za humanu uporabu (CHMP) EMA-e, odgovorno za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koje je usvojilo mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj komisiji, koja je u razdoblju od [2.](#) do [17.](#) travnja 2019. donijela konačne pravno obvezujuće odluke o predmetnim lijekovima koje se primjenjuju u svim državama članicama EU-a.