



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2019. április 17.
EMA/248364/2019 Rev1

Sartan típusú gyógyszerek: a vállalatoknak felül kell vizsgálniuk gyártási folyamataikat a nitrózamin-szennyeződés jelenlétének kiküszöbölése érdekében

2019. január 31-én az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) javasolta, hogy a sartan típusú vérnyomáscsökkentőket (más néven angiotenzin-II-receptorblokkolókat) gyártó vállalatok vizsgálják felül előállítási folyamataikat és gondoskodjanak arról, hogy azok során ne keletkezzenek nitrózamin-szennyeződések.

A szükséges módosítások elvégzéséhez a vállalatok rendelkezésére áll majd egy átmeneti időszak, amelynek során szigorú ideiglenes határértékek vonatkoznak ezekre a szennyeződésekre. Ezen időszak elteltével a vállalatok sartan típusú készítményei csak akkor alkalmazhatók az EU-ban, ha azok igazoltan nem tartalmaznak mérhető mennyiségben ilyen szennyeződések.

Ezek az ajánlások az N-nitrozo-dimetilamin (NDMA) és az N-nitrozo-dietilamin (NDEA) EMA általi felülvizsgálatán alapulnak, amely anyagokat emberre feltehetőleg rákkeltő hatásúnak (olyan anyagoknak, amelyek rákot okozhatnak) minősítettek és kimutattak egyes sartan típusú gyógyszerekben.

A sartan típusú gyógyszerek döntő többségében nem, vagy csupán nagyon kis mennyiségben voltak jelen szennyeződések.

A felülvizsgálat keretében megbecsülték, hogy ezeknél a szennyeződéseknel mekkora a rákbetegség legnagyobb lehetséges kockázata. Az eredmények alapján amennyiben 100 000 beteg alkalmazna a [Zhejiang Huahai](#) vállalat által előállított valzartánt (ebben találták a legnagyobb mennyiségű szennyeződést) 6 éven keresztül minden nap, a legmagasabb dózisban, ezen 100 000 beteg élete során 22 esetben következne be rákbetegség az NDMA miatt. Az e gyógyszerekben található NDEA 100 000, a gyógyszert 4 éven át minden nap, a legmagasabb dózisban szedő betegnél 8 esetben vezetne olyan rákbetegséghez, amely egyébként nem alakulna ki.¹

Az állatkísérletek eredményei alapján extrapolált becsült értékek nagyon alacsonyak ahhoz képest, hogy a rák kialakulásának az egész életre vetített kockázata az EU-ban 1:2.

¹ A 6, illetve 4 éves időszak arra vonatkozik, hogy az NDMA és az NDEA feltehetőleg ennyi ideje van jelen a Zhejiang Huahai által előállított valzartánban.



Hogyan kerültek szennyeződések a sartánokba?

2018 júniusa előtt az NDMA és az NDEA nem szerepelt a sartant ípusú gyógyszerekben azonosított szennyeződések között, ennél fogva a rutinvizsgálatok során nem is észlelhetők azokat.

Most már tudjuk, hogy ilyen szennyeződések bizonyos körülmények között és meghatározott oldószerek, reagensek és egyéb kiindulási anyagok felhasználása esetén létrejöhetnek azon sartánok előállításakor, amelyek úgynevezett tetrazol gyűrűt tartalmaznak a szerkezetükben. Továbbá lehetséges, hogy egyes sartánokban azért voltak jelen szennyeződések, mert a gyártók – nem szándékosan – szennyezett berendezéseket vagy reagenseket használtak az előállítás során.

Mára a vállalatoknak intézkedéseket kell tenniük annak érdekében, hogy kiküszöböljék ezeket a szennyeződések, készítményeiket pedig szigorú vizsgálatoknak kell alávetniük.

Ellenőrző vizsgálatok az átmeneti időszak alatt és után

Noha a cél az, hogy a sartánok ne tartalmazzanak észlelhető mennyiségű nitrózamin-szennyeződések, a jelenlegi nemzetközi iránymutatásokkal összhangban ideiglenes határértékeket határoztak meg az NDMA-ra és az NDEA-ra vonatkozóan.²

A szennyeződések valamelyikét ezen határértéket meghaladó mennyiségben tartalmazó, vagy mindkét nitrózamin bármekkora mennyiségben tartalmazó készítmények nem kerülhetnek forgalomba az EU-ban.

A határértékek az egyes szennyeződések állatkísérletekből származtatott maximális napi beviteli értékén alapulnak: 96,0 nanogrammm az NDMA-ra és 26,5 nanogrammm az NDEA-ra vonatkozóan. Ezeket az értékeket az egyes hatóanyagok maximális napi dóziséval elosztva megkapjuk a milliommód részben (parts per million, ppm) kifejezett határértéket (lásd 1. táblázat).

A 2 évig tartó átmeneti időszak lehetővé teszi a vállalatok számára a gyártási folyamataik szükséges módosításainak elvégzését és olyan vizsgálati intézkedések bevezetését, amelyekkel e szennyeződések legkisebb mennyiségei is észlelhetők.

Az átmeneti időszak után a vállalatok készítményeiben még ennél kisebb (<0,03 milliommód rész) mennyiségben sem lehet NDEA és NDMA.

Table 1. NDMA- és NDEA-szennyeződések ideiglenes határértékei

Hatóanyag (maximális napi dózis)	NDMA		NDEA	
	Maximális napi bevitel (ng)	Határérték (ppm)	Maximális napi bevitel (ng)	Határérték (ppm)
Kandezartán (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbezartán (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Lozartán (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmezzartán (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valzartán (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

² Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó technikai követelmények harmonizációjával foglalkozó nemzetközi tanács (ICH) iránymutatása: M7(R1).

A kivizsgálás folytatódik

Az EMA és a nemzeti hatóságok folytatják a gyógyszerek nitrózamin-szennyeződésének kivizsgálását, beleértve az egyéb szennyeződések is, úgymint: N-nitrózo-etil-izopropilamin (EIPNA), N-nitrózo-diizopropilamin (DIPNA) és N-nitrózo-N-metilamino-vajsav (NMBA).

Az uniós hatóságok azt is mérlegelni fogják, milyen tanulságokkal szolgálhat ez a felülvizsgálat a gyógyszerekben található szennyeződések azonosításának és kezelésének javítása érdekében.

Az EMA megküldte az NDMA-ra és az NDEA-ra vonatkozó javaslatát az Európai Bizottságnak, amely jogilag kötelező érvényű határozatokat adott ki. Az EMA honlapján elérhető értékelő jelentés részleteiben tárgyalja a felülvizsgálatot.

Tájékoztató a betegek számára

- Nagyon alacsony annak a kockázata, hogy a nitrózamin-szennyeződések az egyes sartan típusú gyógyszerekben korábban kimutatott mennyiségekben rákot okozhatnak az emberekben.
- Azóta, hogy ezeket a szennyeződések első alkalommal észlelték egyes sartan típusú gyógyszerekben, az EU szabályozó hatóságai a betegek egészségének megóvásán dolgoznak. A vizsgálatok után egyes gyógyszereket visszavontak a gyógyszertárakból, és ezeket már nem alkalmazzák az EU-ban.
- Az EMA most további intézkedéseket tesz annak megelőzése érdekében, hogy ezek a szennyeződések a sartan típusú gyógyszerek későbbi gyártási tételeiben is felbukkanjanak.
- Szigorú vizsgálati eljárásokat írtak elő a sartan típusú gyógyszerek elfogadható biztonságosságának garantálása érdekében.
- A sartan típusú gyógyszerek alkalmazását nem szabad megszakítani, amíg nem beszél kezelőorvosával.
- Amennyiben gyógyszerével vagy a korábban szedett bármely gyógyszerrel kapcsolatosan kérdései vagy aggályai merülnének fel, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Továbbá konzultálhat az [illetékes nemzeti gyógyszerészeti hatósággal](#) is.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A nitrózaminok potens karcinogén vegyületek állatoknál, emberben pedig valószínűsíthető a karcinogén hatásuk.
- Ezek a szennyeződések bizonyos reakciókörülmények között, illetve szennyezett anyagok felhasználása esetén jöhetnek létre tetrazol gyűrűt tartalmazó sartánok előállításakor.
- Az NDMA esetében a legfontosabb lépésben szerepet játszik a dimetilamin (DMA), amely nitritek jelenlétében, jellemzően savas körülmények között létrehozza a szennyeződést. Az NDEA létrejöttében is hasonló reakció következik be, abban azonban a dietilamin (DEA) tölt be szerepet.
- Szigorú vizsgálati eljárásokat írtak elő a sartan típusú gyógyszerek elfogadható biztonságosságának garantálása érdekében.
- Amennyiben további készítmények piacról való kivonására vagy egyéb intézkedésekre lenne szükség, a nemzeti hatóságok nyújtanak tájékoztatást a tennivalókról.
- A gyártók kötelesek felülvizsgálni a gyártási folyamataikat a nitrózaminok előfordulásának kiküszöbölése érdekében.

További információk a gyógyszerről

A felülvizsgálat a kandezartánra, irbezartánra, lozartánra, olmezzartánra és valzartánra vonatkozik, amelyek a sartánok (más néven angiotenzin-II-receptorantagonisták) elnevezésű gyógyszer-csoportba tartoznak.

Ezek a sartán típusú gyógyszerek olyan speciális gyűrűszerkezettel (tetrazol) rendelkeznek, amelyek a szintézise nitrozamin-szennyeződések létrejöttét eredményezheti. A felülvizsgálat nem érinti azokat a szintén ebbe a hatástani csoportba tartozó gyógyszereket – például az azilzartán, eprozzartán és telmizartán –, amelyekben nem található meg ez a gyűrű.

Ezeket a gyógyszereket hipertóniás (magas vérnyomású) betegek, valamint egyes szív- vagy vesebetegségekben szenvedők kezelésére alkalmazzák. Hatásukat az angiotenzin-II hatásának gátlásával fejtik ki; ez a hormon összehúzza a vérereket, így megemeli a vérnyomást.

További információk az eljárásról

A valzartánt tartalmazó gyógyszerek felülvizsgálatát 2018. július 5-én kezdeményezte az Európai Bizottság a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján. 2018. szeptember 20-án kiterjesztették a felülvizsgálatot a kandezartánt, irbezartánt, lozartánt és olmezzartánt tartalmazó gyógyszerekre is.

A felülvizsgálatot az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP), az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben felelős bizottság végezte, amely elfogadta az Ügynökség véleményét. A CHMP véleményét továbbították az Európai Bizottsághoz, amely 2019. április 2. és 17. között az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező érvényű határozatokat adott ki az érintett gyógyszerekre vonatkozóan.