



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 aprile 2019
EMA/248364/2019 Rev1

Medicinali contenenti sartani: le ditte dovranno sottoporre a revisione i processi di produzione per scongiurare la presenza di impurezze di nitrosammina.

Il 31 gennaio 2019 l'EMA ha raccomandato alle ditte produttrici di medicinali per ipertensione contenenti sartani (denominati anche bloccanti dei recettori dell'angiotensina II) di sottoporre a revisione i propri processi di produzione in modo da evitare la formazione di impurezze di nitrosammina.

Per l'introduzione delle modifiche eventualmente necessarie, le ditte fruiranno di un periodo transitorio durante il quale si applicheranno rigorosi limiti provvisori ai livelli di tali impurezze. Dopo questo periodo le ditte dovranno dimostrare che nei propri prodotti contenenti sartani non si riscontrano livelli quantificabili di tali impurezze, prima di poterli utilizzare all'interno dell'Unione europea.

Queste raccomandazioni fanno seguito alla revisione, effettuata dall'EMA, della N-nitrosodimetilammina (NDMA) e della N-nitrosodietilammina (NDEA), che sono classificate tra le sostanze potenzialmente cancerogene per l'uomo (sostanze che possono provocare il cancro) e sono state rilevate in alcuni medicinali contenenti sartani.

Nella maggior parte dei medicinali contenenti sartani non sono state riscontrate impurezze o ne sono stati rilevati livelli bassissimi.

La revisione ha stimato il massimo rischio possibile di cancro connesso a tali impurezze, giungendo alla conclusione che se 100 000 pazienti assumessero il valsartan prodotto dalla [Zhejiang Huahai](#) (in cui sono stati rilevati i più alti livelli di impurezze) ogni giorno, per sei anni, alla dose più alta, si potrebbero registrare 22 casi supplementari di cancro dovuti alla NDMA nell'arco di vita di quei 100 000 pazienti. La presenza della NDEA in questi medicinali potrebbe provocare 8 casi supplementari in 100 000 pazienti che assumessero il medicinale alla dose più alta ogni giorno per 4 anni¹.

Le stime sono state estrapolate da studi sugli animali e sono assai ridotte rispetto al rischio di cancro nell'arco di vita nell'Unione europea (1 su 2).

Come si sono prodotte le impurezze nei sartani?

Prima del giugno 2018, la NDMA e la NDEA non figuravano tra le impurezze individuate nei medicinali contenenti sartani e pertanto non venivano rilevate dagli esami di routine.

¹ I valori di 6 e 4 anni si riferiscono alla durata del periodo in cui la NDMA e la NDEA sono state presumibilmente presenti nel valsartan prodotto da Zhejiang Huahai.



Oggi è noto che tali impurezze possono formarsi durante la produzione dei sartani contenenti una specifica struttura ad anello nota come anello di tetrazolo, in condizioni specifiche e allorché si utilizzino taluni solventi, reagenti altre materie prime. Inoltre è possibile che le impurezze fossero presenti in alcuni sartani perché i fabbricanti avevano inavvertitamente utilizzato nel processo di produzione attrezzature o reagenti contaminati.

Ora le ditte devono adottare misure volte a scongiurare la presenza di tali impurezze ed effettuare esami rigorosi sui propri prodotti.

Esami da effettuare durante e dopo il periodo transitorio

L'obiettivo è quello di garantire l'assenza di impurezze di nitrosammina quantificabili nei sartani; tuttavia, per la NDMA e la NDEA sono stati fissati limiti provvisori, conformi alle attuali linee guida internazionali².

I prodotti che contengono un'impurezza superiore a tali limiti, oppure i prodotti che contengono entrambe le nitrosammine a qualunque livello, saranno vietati nell'UE.

I limiti si basano sull'assunzione giornaliera massima di ciascuna impurezza, ricavata dagli studi sugli animali: 96,0 nanogrammi per la NDMA e 26,5 nanogrammi per la NDEA. Dividendo questi valori per la dose massima giornaliera di ciascun principio attivo, si ottiene il limite in parti per milione (cfr. tabella 1).

Il periodo transitorio, che durerà due anni, consentirà alle ditte di apportare le modifiche necessarie ai propri processi di produzione introducendo altresì regimi di esami capaci di rilevare anche quantità minime di tali impurezze.

Dopo il periodo transitorio, le ditte devono escludere anche la presenza di livelli inferiori di NDEA o NDMA nei propri prodotti (< 0,03 parti per milione).

Table 1. Limiti provvisori per le impurezze di NDMA e NDEA

Principio attivo (dose massima giornaliera)	NDMA		NDEA	
	Assunzione giornaliera massima (ng)	Limite (ppm)	Assunzione giornaliera massima (ng)	Limite (ppm)
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartan (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Continuazione dello studio

L'EMA e le autorità nazionali continueranno a studiare la presenza di impurezze di nitrosammina nei medicinali, estendendo l'indagine ad altre impurezze come la N-nitrosoetilisopropilammina (EIPNA), la N-nitrosodiisopropilammina (DIPNA) e l'acido N-nitroso-N-metilammino butirrico (NMBA).

² Linea guida della Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di medicinali per uso umano (ICH): M7(R1).

Le autorità dell'UE, inoltre, rifletteranno sugli insegnamenti che si possono trarre da questa revisione per migliorare le modalità di individuazione e trattamento delle impurezze nei medicinali.

Le raccomandazioni dell'EMA relative alla NDMA e alla NDEA sono state inviate alla Commissione europea che ha emesso decisioni giuridicamente vincolanti. Sul sito web dell'EMA è stata pubblicata una relazione di valutazione contenente ulteriori dettagli sulla revisione.

Informazioni per i pazienti

- Il rischio che le impurezze di nitrosammina, ai livelli precedentemente riscontrati in alcuni medicinali contenenti sartani, possano provocare il cancro negli esseri umani è bassissimo.
- Sin dal momento in cui tali impurezze sono state rilevate per la prima volta in alcuni medicinali contenenti sartani, le autorità di regolamentazione nell'UE si sono attivate per proteggere la salute dei pazienti. Dopo gli esami alcuni medicinali sono stati ritirati dalle farmacie e non sono più utilizzati nell'UE.
- Ora l'EMA sta adottando ulteriori misure per scongiurare la presenza di tali impurezze nei futuri lotti di medicinali contenenti sartani.
- È stato introdotto un rigoroso regime di esami per garantire un ragionevole livello di sicurezza dei medicinali contenenti sartani.
- Non si deve interrompere la terapia con medicinali contenenti sartani prima di parlare con il proprio medico.
- In caso di dubbi sui medicinali utilizzati o su qualsiasi altro medicinale assunto in passato, è opportuno rivolgersi al proprio medico o farmacista. Inoltre è possibile contattare la propria [autorità nazionale per i medicinali](#).

Informazioni per gli operatori sanitari

- Le nitrosammine sono potenti sostanze cancerogene per gli animali e sostanze potenzialmente cancerogene per l'uomo.
- Tali impurezze possono formarsi durante la produzione dei sartani che contengono un anello di tetrazolo, allorché si verificano determinate condizioni di reazione, oppure qualora si usino materiali contaminati.
- Per la NDMA, la fase fondamentale richiede la dimetilammina (DMA) che forma l'impurezza in presenza di nitriti, di solito in condizioni di acidità. Una fase analoga, che coinvolge la dietilammina (DEA), è collegata alla presenza di NDEA.
- È stato introdotto un rigoroso regime di esami per garantire un ragionevole livello di sicurezza dei medicinali contenenti sartani.
- Qualora si rendano necessari ulteriori ritiri o altre misure, le autorità nazionali forniranno informazioni sulle misure da adottare.
- I fabbricanti devono ora sottoporre a revisione i propri processi di produzione per scongiurare la presenza di nitrosammine.

Ulteriori informazioni sul medicinale

La revisione riguarda candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan, che appartengono a una classe di medicinali denominati sartani (noti anche come antagonisti dei recettori dell'angiotensina II).

Questi medicinali contenenti sartani hanno una specifica struttura ad anello (tetrazolo) la cui sintesi potrebbe provocare la formazione di impurezze di nitrosammine. Altri medicinali della stessa classe che non hanno tale anello, come azilsartan, eprosartan e telmisartan, non sono stati inclusi nella revisione.

Questi medicinali vengono usati per trattare pazienti affetti da ipertensione (pressione sanguigna alta) o da alcune patologie cardiache o renali. Essi agiscono bloccando l'azione dell'angiotensina II, un ormone che provoca vasocostrizione e aumento della pressione arteriosa.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti valsartan è stata avviata dalla Commissione europea il 5 luglio 2018 ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#). Il 20 settembre 2018 la revisione è stata estesa ai medicinali contenenti candesartan, irbesartan, losartan e olmesartan.

La revisione è stata condotta dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA, responsabile delle questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea che, tra il [2 aprile](#) e il [17 aprile](#) 2019, ha emesso decisioni definitive giuridicamente vincolanti per i medicinali interessati, applicabili in tutti gli Stati membri dell'UE.