



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2019 m. balandžio 17 d.
EMA/248364/2019 Red. 1

Sartanai. Bendrovės peržiūrės šių vaistų gamybos procesus, kad juose nebūtų nitrozaminų grupės priemaišų

2019 m. sausio 31 d. Europos vaistų agentūra (EMA) sartanų grupės vaistus nuo padidėjusio kraujospūdžio (dar vadinamus angiotenzino II receptorių blokatoriais) gaminančioms bendrovėms rekomendavo peržiūrėti savo gamybos procesus, kad jų metu nesusidarytų nitrozaminų grupės priemaišų.

Nustatytas pereinamasis laikotarpis, per kurį bendrovės turės padaryti visus būtinus pakeitimus; šiuo laikotarpiu bus griežtai taikomos laikinosios šių priemaišų kiekių ribos. Pasibaigus šiam laikotarpiui, prieš išduodant leidimą vartoti šiuos vaistus ES, bendrovės turės įrodyti, kad jų gaminamuose sartanų preparatuose nėra kiekybiškai nustatomos šių priemaišų dozės.

Šios rekomendacijos parengtos Europos vaistų agentūrai atlikus N-nitrozodimetilamino (toliau – NDMA) ir N-nitrozodietilamino (toliau – NDEA) peržiūrą; šios medžiagos priskiriamos prie galimų žmogaus kancerogenų (medžiagų, kurios gali sukelti vėžį) ir jų rasta kai kuriuose sartanų grupės vaistuose.

Didžiojoje daugumoje sartanų grupės vaistų priemaišų nerasta arba jų koncentracija buvo labai nedidelė.

Atliekant peržiūrą, apytikriai apskaičiuota didžiausia galima vėžio rizika, kuri kiltų pacientams, jeigu šių priemaišų patektų į žmogaus organizmą. Prieita prie išvados, kad jeigu 100 000 pacientų kiekvieną dieną 6 metus didžiausiomis dozėmis vartotų bendrovės [Zhejiang Huahai](#) gaminamą valsartaną (šiuo vaiste nustatyta didžiausia priemaišų koncentracija), dėl NDMA poveikio per visą tų 100 000 pacientų gyvenimą galimai būtų nustatyta 22 vėžio atvejais daugiau. Jeigu 100 000 pacientų kiekvieną dieną 4 metus didžiausiomis dozėmis vartotų vaistą, kuriame yra NDEA, galimai būtų nustatyta 8 vėžio atvejais daugiau¹.

Šie įverčiai ekstrapoliuoti iš su gyvūnais atliktų tyrimų ir yra labai nedideli, palyginti su ES nustatyta vėžio rizika per visą žmogaus gyvenimą (gali išsivystyti 1-am iš dviejų žmonių).

Kaip sartanuose atsirado priemaišų?

Iki 2018 m. birželio mėn. NDMA ir NDEA nebuvo įtraukti į sartanų grupės vaistuose nustatomų priemaišų sąrašą, todėl jų nebuvo aptikta atliekant įprastinius bandymus.

¹ Manoma, kad „Zhejiang Huahai“ gaminamame valsartane NDMA ir NDEA buvo atitinkamai 6 ir 4 metus.



Dabar žinoma, kad tam tikromis sąlygomis ir kai naudojami tam tikri tirpikliai, reagentai ir kitos žaliavos, šių priemaišų gali susidaryti gaminant sartanus, kurie turi specifinę žiedinę struktūrą – tetrazolo žiedą. Be to, gali būti, kad kai kuriuose sartanuose buvo priemaišų, nes gamintojai per neapdairumą jų gamybos procese naudojo užterštą įrangą arba reagentus.

Nuo šiol bendrovės privalo imtis priemonių, kad išvengtų šių priemaišų susidarymo, ir atlikti išsamius šių preparatų bandymus.

Bandymai pereinamuoju laikotarpiu ir jam pasibaigus

Nors bandymais siekiama užtikrinti, kad sartanuose nebūtų kiekybiškai nustatomos nitrozaminų grupės priemaišų dozės, atsižvelgiant į šiuo metu galiojančias tarptautines gaires, nustatytos laikinosios NDMA ir NDEA dozės ribos².

Preparatais, kuriuose kurios nors iš šių priemaišų dozė viršys nustatytas ribas, arba preparatais, kurių sudėtyje bus abiejų bet kokios koncentracijos nitrozaminų grupės priemaišų, nebus leidžiama prekiauti ES.

Šios ribos apskaičiuotos pagal kiekvienos priemaišos didžiausią leidžiamąją paros normą, nustatytą atlikus tyrimus su gyvūnais: NDMA – 96,0 nanogramai ir NDEA – 26,5 nanogramo. Šiuos skaičius padalijus iš didžiausios kiekvienos veikliosios medžiagos paros dozės, gaunama atitinkama riba milijoninėmis dalimis (žr. 1 lentelę).

Pereinamuoju laikotarpiu, kuris tęsis 2 metus, bendrovės galės padaryti būtinus savo gamybos procesų pakeitimus ir nustatyti atitinkamą bandymų tvarką, suteikiančią galimybę aptikti mažiausius šių priemaišų kiekius.

Po pereinamojo laikotarpio bendrovės turės užtikrinti, kad jų gaminamuose preparatuose nebūtų dar mažesnių NDEA arba NDMA dozių (< 0,03 milijoninės dalies).

Table 1. Laikinosios priemaišų NDMA ir NDEA dozės ribos

Veiklioji medžiaga (didžiausia paros dozė)	NDMA		NDEA	
	Didžiausia leidžiama paros norma (ng)	Riba (ppm)	Didžiausia leidžiama paros norma (ng)	Riba (ppm)
Kandesartanas (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartanas (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartanas (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartanas (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartanas (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Tyrimas tęsiamas

EMA ir nacionalinės institucijos toliau tirs, ar vaistuose nėra nitrozaminų grupės priemaišų, įskaitant kitas priemaišas, kaip antai N-nitrozoetilzopropilamino (EIPNA), N-nitrozodiizopropilamino (DIPNA) ir N-nitrozo-N-metilamino sviesto rūgšties (NMBA).

² Tarptautinės konferencijos dėl žmonėms skirtų vaistinių preparatų registracijai taikomų techninių reikalavimų suderinimo (ICH) gairės Nr. M7 (R1).

ES institucijos taip pat atsižvelgs į patirtį, įgytą šios peržiūros procedūros metu, kad galėtų patobulinti vaistuose esančių priemaišų nustatymo ir kontrolės būdus.

EMA rekomendacijos dėl NDMA ir NDEA buvo nusiųstos Europos Komisijai, kuri paskelbė teisiškai privalomus sprendimus. Vertinimo protokolas, kuriame pateikiama išsamesnė informacija apie šią peržiūrą, paskelbtas EMA svetainėje.

Informacija pacientams

- Yra labai nedidelė tikimybė, kad nitrozaminų grupės priemaišos, patekusios į organizmą tais kiekiais, kuriais jų anksčiau rasta kai kuriuose sartanų grupės vaistuose, galėtų sukelti žmonėms vėžį.
- Nuo tada, kai šių priemaišų pirmą kartą buvo rasta kai kuriuose sartanų grupės vaistuose, ES reguliavimo institucijos dėjo visas pastangas, kad apsaugotų pacientų sveikatą. Atlikus bandymus, kai kurie vaistai buvo atšaukti iš vaistinių ir jie nebevartojami ES.
- EMA šiuo metu įgyvendina tolesnius veiksmus, kuriais siekia, kad šių priemaišų nebebūtų būsimose sartanų grupės vaistų partijose.
- Nustatyta griežta bandymų tvarka, kuria siekiama užtikrinti, kad sartanų grupės vaistų saugumo charakteristikos būtų priimtinos.
- Gydytojai sartanų grupės vaistais negalima nutraukti nepasitarus su gydytoju.
- Jeigu iškiltų klausimų dėl Jums paskirto vaisto arba bet kurio vaisto, kurį vartojote praeityje, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku. Taip pat galite kreiptis į savo šalies [nacionalinę vaistų kontrolės tarnybą](#).

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Nitrozaminai yra stiprūs gyvūnus veikiantys kancerogenai ir galimi žmogaus kancerogenai.
- Šių priemaišų gali susidaryti gaminant tetrazolo žiedą turinčius sartanus, esant tam tikroms reakcijos sąlygoms arba kai naudojamos užterštos medžiagos.
- Kalbant apie NDMA susidarymą, pagrindiniame procese dalyvauja dimetilaminas (DMA), iš kurio, esant nitritams, paprastai rūgštinėmis sąlygomis, susidaro priemaiša. Panašus procesas, kuriame dalyvauja dietilaminas (DEA), siejamas su NDEA susidarymu.
- Nustatyta griežta bandymų tvarka, kuria siekiama užtikrinti, kad sartanų grupės vaistų saugumo charakteristikos būtų priimtinos.
- Jeigu reikės atšaukti daugiau vaistų arba imtis kitų priemonių, nacionalinės institucijos informuos Jus, kokių veiksmų imtis.
- Gamintojai dabar privalo peržiūrėti savo gamybos procesus, kad būtų išvengta nitrozaminų susidarymo.

Daugiau informacijos apie vaistą

Ši peržiūros procedūra susijusi su kandesartanu, irbesartanu, losartanu, olmesartanu ir valsartanu, kurie priskiriami prie vaistų, vadinamų sartanais (jie taip pat vadinami angiotenzino II receptoriaus antagonistais).

Šie sartanų grupės vaistai turi specifinę žiedo struktūrą (tetrazolą), kurios sintezės metu gali susidaryti nitrozaminų grupės priemaišų. Į peržiūros procedūrą nebuvo įtraukti kiti šios klasės vaistai, kurie neturi tokio žiedo, kaip antai azilsartanas, eprosartanas ir telmisartanas.

Šiais vaistais gydomi pacientai, kuriems diagnozuota hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis) ir tam tikros širdies arba inkstų ligos. Jie veikia slopindami angiotenziną II – hormoną, dėl kurio poveikio kraujagyslės susiaurėja ir padidėja kraujospūdis.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Vaistų, kurių sudėtyje yra valsartano, peržiūrą 2018 m. liepos 5 d. inicijavo Europos Komisija, vadovaudamasi [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#). 2018 m. rugsėjo 20 d. peržiūros procedūra buvo išplėsta, į ją įtraukiant vaistus, kurių sudėtyje yra kandesartano, irbesartano, losartano ir olmesartano.

Peržiūrą atliko EMA Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), kuris yra atsakingas už su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus; jis priėmė agentūros nuomonę. CHMP nuomonė buvo persiųsta Europos Komisijai, kuri 2019 m. balandžio [2–17](#) d. paskelbė visose ES valstybėse narėse taikytinus teisiškai privalomus galutinius sprendimus dėl atitinkamų vaistų.