



2019. gada 17. aprīlis
EMA/248364/2019 Rev1

Sartānus saturošas zāles: uzņēmumi pārskata ražošanas procesus, lai novērstu nitrozoamīnu piemaisījumu klātbūtni

EMA 2019. gada 31. janvārī ieteica uzņēmumiem, kas ražo sartānus saturošas zāles asinsspiediena regulēšanai (zināmas arī kā angiotensīna-II-receptoru blokatori), pārskatīt savus ražošanas procesus, lai tajos nerastos nitrozoamīnu piemaisījumi.

Uzņēmumiem noteiks pārejas periodu, lai veiktu nepieciešamās izmaiņas, kuru laikā piemēros stingrus ierobežojumus attiecībā uz šo piemaisījumu līmeni. Pēc šā perioda uzņēmumiem būs jāpierāda, ka to sartānus saturošajās zālēs pirms to lietošanas ES nav kvantitatīvi nosakāma šo piemaisījumu daudzuma.

Šie ieteikumi atbilst EMA pārskatam par N-nitrozodimetilamīnu (NDMA) un N-nitrozodietilamīnu (NDEA), kas klasificēti kā varbūtēji cilvēka kancerogēni (vielas, kas varētu izraisīt vēzi) un ir konstatēti dažās sartānus saturošās zālēs.

Lielākajā daļā sartānus saturošo zāļu šie piemaisījumi nebija konstatējami vai bija ļoti zemā līmenī.

Pārskatīšanā vērtēja augstāko iespējamo vēža risku, ko rada šie piemaisījumi. Secināja, ka, ja 100 000 pacientu lietotu uzņēmuma [Zhejiang Huahai](#) (kura produkcijā konstatēja visaugstāko piemaisījumu līmeni) ražoto valsartānu katru dienu 6 gadus ar vislielāko devu, šo 100 000 pacientu mūža laikā NDMA varētu izraisīt 22 papildu vēža gadījumus. NDEA šajās zālēs varētu izraisīt 8 papildu gadījumus uz 100 000 pacientu, kuri lieto zāles ar vislielāko devu katru dienu 4 gadus.¹

Aplēses ir ekstrapolētas no pētījumiem ar dzīvniekiem un ir ļoti zemas, salīdzinot ar ES aprēķināto risku dzīves laikā saslimt ar vēzi (1 no 2).

Kā ir radušies piemaisījumi sartānos

Līdz 2018. gada jūnijam NDMA un NDEA nebija starp piemaisījumiem, kas identificēti sartānus saturošās zālēs, un tāpēc tos nenoteica regulārajos testos.

Tagad ir zināms, ka šie piemaisījumi var veidoties sartānu ražošanas procesā. Sartāniem noteiktos apstākļos, kā arī lietojot konkrētus šķīdinātājus, reaģentus un citas izejvielas, ir specifiska tetrazola

¹ Šie 6 un 4 gadi attiecas uz laikposmu, kad domājams, ka Zhejiang Huahai ražotajā valsartānā bija atrodams NDMA un NDEA.



gredzena struktūra. Turklāt ir iespējams, ka dažos sartānos piemaisījumi radušies, ražotājiem ražošanas procesā nejauši izmantojot piesārņotu aprīkojumu vai reaģentus.

Uzņēmumiem tagad ir jāveic pasākumi, lai novērstu šo piemaisījumu klātbūtni, kā arī rūpīgi jāpārbauda savi produkti.

Testēšana pārejas periodā un pēc tā beigām

Lai gan mērķis ir panākt, ka sartānos nav nosakāmi nitrozoamīnu piemaisījumi, attiecībā uz NDMA un NDEA ir noteikti pagaidu ierobežojumi saskaņā ar spēkā esošajām starptautiskajām vadlīnijām.²

Produkti, kas satur vai nu piemaisījumus, kas pārsniedz šos ierobežojumus, vai produkti, kas satur abus nitrozoamīnus jebkādā daudzumā, nebūs atļauti ES.

Ierobežojumi ir pamatoti ar maksimālo dienas devu katram piemaisījumam, kas noteikta pētījumos ar dzīvniekiem – 96,0 nanogrami NDMA un 26,5 nanogrami NDEA. To dalot ar maksimālo dienas devu katrai aktīvajai vielai, iegūst robežvērtību miljonajās daļās (ppm) (sk. 1. tabulu).

Pārejas periods, kas ilgs 2 gadus, ļaus uzņēmumiem veikt nepieciešamās izmaiņas to ražošanas procesos un ieviest testēšanas režīmus šo piemaisījumu vismazāko daudzumu noteikšanai.

Pēc pārejas perioda beigām uzņēmumiem ir jānovērš pat zemāku NDEA vai NDMA līmeņu klātbūtne to produktos (< 0,03 ppm).

Table 1. NDMA un NDEA piemaisījumu pagaidu ierobežojumi

Aktīvā viela (maksimālā dienas deva)	NDMA		NDEA	
	Maksimālā dienas deva (ng)	Robežvērtība (ppm)	Maksimālā dienas deva (ng)	Robežvērtība (ppm)
Kandesartāns (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartāns (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartāns (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartāns (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartāns (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Turpmākie pētījumi

EMA un valsts iestādes turpinās pētīt nitrozoamīna piemaisījumu klātbūtni zālēs, ieskaitot citus piemaisījumus, piemēram, N-nitrozoetilizopropilamīnu (EIPNA), N-nitrozodiiizopropilamīnu (DIPNA) un N-nitrozo-N-metilaminosviestskābi (NMBA).

ES iestādes arī apsvērs pieredzi, ko var gūt no šīs pārskatīšanas, lai uzlabotu piemaisījumu identificēšanas un apstrādes veidu zālēs.

EMA ieteikumus par NDMA un NDEA nosūtīja Eiropas Komisijai, kas izdeva juridiski saistošus lēmumus. EMA tīmekļa vietnē ir publicēts novērtējuma ziņojums ar sīkāku informāciju par pārskatīšanu.

² Starptautiskās padomes tehnisko prasību saskaņošanai cilvēkiem paredzētajām zālēm (ICH) vadlīnijas M7(R1)

Informācija pacientiem

- Pastāv ļoti mazs risks, ka nitrozoamīnu piemaisījumi, kas iepriekš konstatēti dažās sartānus saturošās zālēs, varētu izraisīt vēzi cilvēkiem.
- Kopš šos piemaisījumus pirmoreiz konstatēja dažās sartānus saturošās zālēs, ES regulatīvās iestādes ir strādājušas, lai aizsargātu pacientu veselību. Pēc testiem dažas zāles tika atsauktas no aptiekām un vairs netiek lietotas ES.
- EMA patlaban veic turpmākus pasākumus, lai novērstu šo piemaisījumu klātbūtni nākamajās sartānus saturošo zāļu partijās.
- Ir ieviests stingrs testēšanas režīms, lai nodrošinātu sartānus saturošo zāļu pieņemamu drošumu.
- Nepārtrauciet jebkuru sartānus saturošo zāļu lietošanu, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.
- Ja jums ir kādi jautājumi par jūsu zālēm vai kādām zālēm, ko esat lietojis iepriekš, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Jūs varat arī sazināties ar savas [valsts zāļu iestādi](#).

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Nitrozoamīni ir spēcīgi kancerogēni dzīvniekiem un, domājams, arī cilvēkiem.
- Šie piemaisījumi var veidoties, ražojot sartānus, kas satur tetrazola gredzenu, ja tiek ievēroti konkrēti reakcijas nosacījumi vai tiek izmantoti piesārņoti materiāli.
- NDMA gadījumā galvenajā stadijā ir iesaistīts dimetilamīns (DMA), kas parasti skābos apstākļos nitrītu klātbūtnē veido piemaisījumu. Līdzīga stadija ar dietilamīnu (DEA) ir saistīta ar NDEA klātbūtni.
- Ir ieviests stingrs testēšanas režīms, lai nodrošinātu sartānus saturošo zāļu pieņemamu drošumu.
- Ja ir nepieciešami turpmāki atsaukumi vai citi pasākumi, valsts iestādes informēs jūs par veicamajiem pasākumiem.
- Lai novērstu nitrozoamīnu klātbūtni, ražotājiem tagad jāpārskata savi ražošanas procesi.

Papildu informācija par zālēm

Pārskatīšana attiecas uz kandesartānu, irbesartānu, losartānu, olmesartānu un valsartānu, kuri pieder pie zāļu grupas, ko sauc par sartāniem (kas zināmi arī kā angiotensīna-II-receptoru antagonisti).

Šīm sartānus saturošajām zālēm ir īpaša gredzena (tetrazola) struktūra, kuras sintēze varētu potenciāli izraisīt nitrozoamīnu piemaisījumu veidošanos. Pārskatīšanā neiekļāva pārējās šīs klases zāles, kurās nav šā gredzena, piemēram, azilsartānu, eprosartānu un telmisartānu.

Šīs zāles tiek lietotas, lai ārstētu pacientus ar hipertensiju (paaugstinātu asinsspiedienu) un pacientus ar konkrētām sirds vai nieru slimībām. Tās darbojas, bloķējot darbību hormonam angiotensīnam-II, kas sašaurina asinsvadus un izraisa asinsspiediena paaugstināšanos.

Vairāk par procedūru

Valsartāna zāļu pārskatīšanu uzsāka 2018. gada 5. jūlijā pēc Eiropas Komisijas lūguma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#). Pārskatīšanu 2018. gada 20. septembrī paplašināja, iekļaujot zāles, kas satur kandesartānu, irbesartānu, losartānu un olmesartānu.

Pārskatīšanu veica Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP), kas ir atbildīga par jautājumiem saistībā ar cilvēkiem paredzētām zālēm un kas pieņēma Aģentūras galīgo atzinumu. CHMP nosūtīja atzinumu Eiropas Komisijai, kas laikā starp 2019. gada [2. aprīli](#) un [17. aprīli](#) izdeva par attiecīgajām zālēm galīgos juridiski saistošos lēmumus, kuri piemērojami visās ES dalībvalstīs.