



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 ta' April 2019  
EMA/248364/2019 Rev1

## Mediċini Sartan: kumpaniji li jirrevedu l-proċessi ta' manifattura biex jevitaw il-preżenza ta' impuritajiet tan-nitrożammini

Fit-31 ta' Jannar 2019, l-EMA rrakkomandat li l-kumpaniji li jagħmlu mediċini għal pressjoni tad-demmsartan (magħrufin ukoll bħala imblokkaturi tar-riċetturi tal-anġjotensina II) jirrevedu l-proċessi tal-manifattura tagħhom sabiex ma jipproduċux impuritajiet tan-nitrożammini.

Il-kumpaniji se jkollhom perjodu ta' tranżizzjoni biex jagħmlu l-bidliet meħtieġa, li matulu se japplikaw limiti temporanji stretti fuq il-livelli ta' dawn l-impuritajiet. Wara dan il-perjodu, il-kumpaniji se jkollhom juru li l-prodotti ta' sartan tagħhom ma għandhomx livelli kwantifikabbli ta' dawn l-impuritajiet qabel ma jkunu jistgħu jintużaw fl-UE.

Dawn ir-rakkomandazzjonijiet isegwu r-rieżami tal-EMA ta' N-nitrożodimetilammina (NDMA) u N-nitrożodietilammina (NDEA), li huma kklassifikati bħala karċinoġeni umani probabbli (sustanzi li jistgħu jikkawżaw il-kanċer) u ġew skoperti f'xi mediċini sartan.

Għall-biċċa l-kbira tal-mediċini sartan, l-impuritajiet jew ma nstabux jew kienu preżenti f'livelli baxxi ħafna.

Ir-rieżami vvaluta l-ogħla riskju possibbli ta' kanċer b'dawn l-impuritajiet. Huwa kkonkluda li jekk 100,000 pazjent ħadu valsartan minn [Zhejiang Huahai](#) (fejn instabu l-ogħla livelli ta' impuritajiet) kuljum għal 6 snin fl-ogħla doża, jista' jkun hemm 22 każ addizzjonali ta' kanċer minħabba l-NDMA tul il-ħajja ta' dawk il-100,000 pazjent. L-NDEA f'dawn il-mediċini tista' twassal għal 8 każijiet żejda f'100,000 pazjent li kuljum jieħdu l-mediċina fl-ogħla doża għal 4 snin.<sup>1</sup>

L-istimi ġew estrapolati minn studji fuq l-annimali u huma baxxi ħafna meta mqabbla mar-riskju ta' kanċer tul il-ħajja fl-UE (1 fi 2).

### Kif ġew preżenti l-impuritajiet f'sartans

Qabel Ġunju 2018, l-NDMA u l-NDEA ma kinux fost l-impuritajiet identifikati fil-mediċini sartan u għalhekk ma nstabux permezz ta' testijiet ta' rutina.

Issa huwa magħruf li dawn l-impuritajiet jistgħu jiffurmaw waqt il-produzzjoni tas-sartans li fihom struttura ċirkolari speċifika magħrufa bħala ċirku tat-tetrażol taħt ċerti kundizzjonijiet u meta jintużaw

<sup>1</sup> Is-snin 6 u 4 jirreferu għat-tul ta' żmien li l-NDMA u l-NDEA huma maħsuba li kienu preżenti f'valsartan minn Zhejiang Huahai



ċerti solventi, reagenti, u materja prima oħra. Barra minn hekk, huwa possibbli li l-impuritajiet kienu preżenti f'xi sartans, minħabba li l-manifatturi kienu użaw b'mod involontarju tagħmir jew reagenti kkontaminati fil-proċess tal-manifattura.

Il-kumpaniji issa jridu jieħdu miżuri biex jevitaw il-preżenza ta' dawn l-impuritajiet u jwettqu testijiet rigorużi tal-prodotti tagħhom.

### **I ttestjar matul u wara l-perjodu ta' tranżizzjoni**

Filwaqt li l-għan huwa li ma jkun hemm l-ebda impurità tan-nitrożammuni fis-sartans, ġew stabbiliti limiti interim għall-NDMA u l-NDEA f'konformità mal-linji gwida internazzjonali attwali.<sup>2</sup>

Prodotti li jkun fihom jew impurità oġġla minn dawn il-limiti jew prodotti li fihom kemm in-nitrożammuni fi kwalunkwe livell mhux se jkunu permessi fl-UE.

Il-limiti huma bbażati fuq id-doża massima ta' kuljum għal kull impurità derivata mill-istudji fuq l-animali: 96.0 nanogrammi għall-NDMA u 26.5 nanogrammi għall-NDEA. Jekk dawn jiġu diviżi bid-doża massima ta' kuljum għal kull sustanza attiva, dan jagħti l-limitu f'partijiet għal kull miljun (ara t-Tabella 1).

Il-perjodu ta' tranżizzjoni, li se jdum sentejn, se jippermetti lill-kumpaniji biex jagħmlu l-bidliet meħtieġa fil-proċessi ta' manifattura tagħhom u biex jistabbilixxu sistemi ta' ttestjar li kapaci jidentifikaw l-iżgħar ammonti ta' dawn l-impuritajiet.

Wara l-perjodu ta' tranżizzjoni, il-kumpaniji jridu jeskludu l-preżenza ta' livelli saħansitra aktar baxxi tal-ANPD jew l-NDMA fil-prodotti tagħhom (< 0.03 parti għal kull miljun).

**Table 1.** Limiti temporanji għall-NDMA u l-NDEA, impuritajiet

Sustanza attiva (doża massima ta' kuljum)	NDMA		NDEA	
	Doża massima ta' kuljum (ng)	Limitu (ppm)	Doża massima ta' kuljum (ng)	Limitu (ppm)
Candesartan (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>

### **Investigazzjoni li tkompli**

L-EMA u l-awtoritajiet nazzjonali se jkomplu jinvestigaw il-preżenza ta' impuritajiet tan-nitrożammuni fil-mediċini, inklużi impuritajiet oħra bħal N-nitrozoetilisopropilammina (EIPNA), N-nitrozo-diisopropilammina (DIPNA) u N-nitrozo-N-metilamino-aċidu butiriku (NMBA).

L-awtoritajiet fl-UE se jikkunsidraw ukoll it-tagħlimiet li jistgħu jittieħdu minn dan ir-rieżami biex jittejjeb il-mod kif l-impuritajiet fil-mediċini jiġu identifikati u ttrattati.

<sup>2</sup> Il-Gwida tal-Kunsill Internazzjonali għall-Armonizzazzjoni ta' Rekwiziti Tekniċi għal Farmaċewtiċi għall-Użu mill-Bniedem (ICH): M7(R1)

Ir-rakkomandazzjonijiet tal-EMA għall-NDMA u l-NDEA ntbagħtu lill-Kummissjoni Ewropea, li f'haqda ta' deċiżjonijiet legalment vinkolanti. Fuq is-sit web tal-EMA għe ppubblikat rapport ta' valutazzjoni b'aktar dettalji dwar ir-rieżami.

### Informazzjoni għall-pazjenti

- Hemm riskju baxx ħafna li l-impuritajiet tan-nitrożammini fil-livelli li qabel kienu jinstabu f'xi mediċini sartan jistgħu jikkawżaw il-kanċer fil-bnedmin.
- Minn mindu dawn l-impuritajiet dehru l-ewwel darba f'xi mediċini sartan, l-awtoritajiet regolatorji fl-UE kienu qed jaħdmu biex jiproteġu s-saħħa tal-pazjenti. Wara t-testijiet, xi mediċini ngabru lura mill-ispjizeriji u ma għadhomx jintużaw fl-UE.
- L-EMA issa qed tiegħu azzjoni ulterjuri biex tipprevjeni dawn l-impuritajiet milli jkunu preżenti f'lottijiet futuri ta' mediċini sartan.
- Għe stabbilit reġim ta' ttestjar rigoruż biex jiġi żgurat li l-mediċini sartan huma sikuri b'mod aċċettabbli.
- M'għandekx tiegħu kwalunkwe mediċina sartan mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.
- Jekk għandek xi mistoqsija dwar il-mediċina tiegħek jew dwar kwalunkwe mediċina li f'haqda ta' fl-imgħoddi, kellem lit-tabib jew lill-ispjizerjar tiegħek. Tista' tikkuntattja wkoll lill-[awtorità tal-mediċini nazzjonali](#) tiegħek.

### Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

- In-nitrożammini huma karċinoġeni qawwija fl-animali u l-karċinoġeni probabbli fil-bnedmin.
- Dawn l-impuritajiet jistgħu jiffurmaw waqt il-produzzjoni tas-sartans li fihom ċirku tat-tetrażol meta jiġu ssodisfati ċerti kundizzjonijiet ta' reazzjoni jew meta jintużaw il-materjali kkontaminati.
- Għall-NDMA, il-pass ewlieni jinvolti d-dimetilammina (DMA) li jiffurma l-impurità fil-preżenza tan-nitriti, normalment f'kundizzjonijiet aċidużi. Pass simili — li jinvolti dietilammina (DEA) — huwa marbut mal-preżenza tal-NDEA.
- Għe stabbilit reġim ta' ttestjar rigoruż biex jiġi żgurat li l-mediċini sartan huma sikuri b'mod aċċettabbli.
- Jekk ikun hemm ħtieġa għal aktar sejhiet lura jew miżuri oħra, l-awtoritajiet nazzjonali jinfurmawk dwar x'azzjoni għandek tiegħu.
- Il-manifatturi issa jridu jirrevedu l-proċessi tal-manifattura tagħhom biex jevitaw il-preżenza tan-nitrożammini.

---

### Aktar dwar il-mediċina

Ir-rieżami jikkonċerna candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan u valsartan, li jappartjenu għal klassi ta' mediċini msejhin sartans (magħrufin ukoll bħala antagonisti tar-riċetturi tal-angjotensina II).

Dawn il-mediċini sartan għandhom struttura b'ċirku speċifiku (tetrażol) li s-sintezi tagħha tista' potenzjalment twassal għall-formazzjoni ta' impuritajiet tan-nitrożammini. Mediċini oħra tal-klassi li ma għandhomx dan iċ-ċirku, bħal azilsartan, eprosartan u telmisartan, ma kinux inkluzi fir-rieżami.

Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkuraw pazjenti li jbatu minn ipertensjoni (pressjoni tad-demem għolja) u dawk b'ċertu mard tal-qalb jew tal-kliewi. Dawn jaħdmu billi jimblokkaw l-azzjoni tal-angjotensina II, ormon li jillimita l-vini tad-demem u jikkawża żieda fil-pressjoni tad-demem.

### **Aktar dwar il-proċedura**

Ir-rieżami tal-mediċini valsartan inbeda mill-Kummissjoni Ewropea fil-5 ta' Lulju 2018 skont l-[Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE](#). Fl-20 ta' Settembru 2018, ir-rieżami ġie estiż biex jinkludi mediċini li fihom candesartan, irbesartan, losartan u olmesartan.

Ir-rieżami sar mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) tal-EMA, responsabbli għal mistoqsijiet dwar mediċini għall-użu mill-bniedem, li adotta l-opinjoni tal-Aġenzija. L-opinjoni tas-CHMP intbagħtet lill-Kummissjoni Ewropea, li ħarġet deċiżjonijiet legalment vinkolanti finali għall-mediċini kkonċernati bejn it-[2 ta' April](#) u s-[17 ta' April](#) 2019 li huma applikabbli fl-Istati Membri kollha tal-UE.