



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 april 2019
EMA/248364/2019 Rev1

Sartanen: fabrikanten moeten productieprocessen herzien om aanwezigheid van nitrosamine-onzuiverheden te voorkomen

Op 31 januari 2019 heeft het EMA aanbevolen dat fabrikanten van bloeddrukmedicijnen die tot de sartanen horen (ook bekend als angiotensine II-receptorblokkers), hun productieprocessen herzien zodat zij geen nitrosamine-onzuiverheden produceren.

De ondernemingen krijgen een overgangperiode om de nodige veranderingen door te voeren, waarin strikte tijdelijke grenswaarden voor de concentraties van deze onzuiverheden gelden. Na deze periode zullen ondernemingen moeten aantonen dat hun sartanproducten geen kwantificeerbare hoeveelheden van deze onzuiverheden bevatten voordat zij in de EU mogen worden gebruikt.

Deze aanbevelingen volgen op het onderzoek van het EMA naar N-nitrosodimethylamine (NDMA) en N-nitrosodiethylamine (NDEA), die zijn ingedeeld als waarschijnlijk carcinogeen voor de mens (stoffen die kanker kunnen veroorzaken) en zijn aangetroffen in bepaalde sartanen.

Voor de overgrote meerderheid van de sartanen werden geen onzuiverheden aangetroffen of waren deze in zeer geringe hoeveelheden aanwezig.

Het onderzoek heeft het hoogst mogelijke kankerrisico bij deze onzuiverheden geschat. De conclusie luidde dat, als 100 000 patiënten gedurende 6 jaar dagelijks de maximale dosis valsartan van [Zhejiang Huahai](#) zouden nemen (waarin de hoogste gehalten aan onzuiverheden werden aangetroffen), er 22 extra gevallen van kanker als gevolg van NDMA ouden kunnen zijn in de loop van het leven van deze 100 000 patiënten. Het NDEA in deze geneesmiddelen zou kunnen leiden tot 8 extra gevallen op 100 000 patiënten die gedurende 4 jaar dagelijks de maximale dosis van het geneesmiddel innemen.¹

De ramingen zijn geëxtrapoleerd uit dierproeven en zijn zeer laag in vergelijking tot het levenslange risico op kanker in de EU (1 op de 2).

Hoe onzuiverheden in sartanen terecht zijn gekomen

Vóór juni 2018 behoorden NDMA en NDEA niet tot de onzuiverheden die in sartanen werden aangetroffen en werden zij daarom niet door routinetests opgespoord.

¹ De perioden van 6 en 4 jaar hebben betrekking op de tijdsperiode gedurende welke NDMA en NDEA verondersteld worden aanwezig te zijn in valsartan van Zhejiang Huahai.



Het is nu bekend dat deze verontreinigingen kunnen ontstaan tijdens de productie van sartanen die onder bepaalde voorwaarden een bepaalde ringstructuur, een zogenoemde tetrazoolring, bevatten en wanneer bepaalde oplosmiddelen, reagentia en andere grondstoffen worden gebruikt. Bovendien is het mogelijk dat in sommige sartanen onzuiverheden aanwezig waren doordat fabrikanten onbedoeld verontreinigde uitrusting of reagentia in het productieproces hadden gebruikt.

Ondernemingen moeten nu maatregelen nemen om de aanwezigheid van deze onzuiverheden te voorkomen en hun producten grondig testen.

Tests tijdens en na de overgangperiode

Hoewel het doel is om geen kwantificeerbare nitrosamine-onzuiverheden in sartanen te hebben, zijn overeenkomstig de geldende internationale richtsnoeren tijdelijke grenswaarden vastgesteld voor NDMA en NDEA.²

Producten die onzuiverheid boven deze grenswaarden bevatten, of producten die beide nitrosaminen bevatten in welk gehalte dan ook, zullen niet in de EU worden toegelaten.

De grenswaarden zijn gebaseerd op de maximale dagelijkse inname voor elk van de onzuiverheden en zijn gebaseerd op dierproeven: 96,0 nanogram voor NDMA en 26,5 nanogram voor NDEA. De grenswaarden in deeltjes per miljoen (ppm) worden verkregen door de maximale dagelijkse inname te delen door de maximumdosis van de werkzame stof per dag (zie tabel 1).

De overgangperiode, die 2 jaar zal duren, zal ondernemingen in staat stellen de nodige wijzigingen in hun productieprocessen aan te brengen en een testregeling in te voeren waarmee de kleinste hoeveelheden van deze onzuiverheden kunnen worden opgespoord.

Na de overgangperiode moeten ondernemingen de aanwezigheid van nog lagere niveaus van NDEA of NDMA in hun producten uitsluiten (< 0,03 deeltjes per miljoen).

Table 1. Tijdelijke grenswaarden voor NDMA- en NDEA-onzuiverheden

Werkzame stof (maximumdosis per dag)	NDMA		NDEA	
	Maximale dagelijkse inname (ng)	Grenswaarde (ppm)	Maximale dagelijkse inname (ng)	Grenswaarde (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

Onderzoek wordt voortgezet

Het EMA en de nationale autoriteiten zullen de aanwezigheid van nitrosamine-onzuiverheden in geneesmiddelen blijven onderzoeken, met inbegrip van andere onzuiverheden zoals N-nitrosoethylisopropylamine (EIPNA), N-nitrosodiisopropylamine (DIPNA) en N-nitroso-N-methylaminoboterzuur (NMBA).

² International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guidance: M7 (R1)

De autoriteiten in de EU zullen ook rekening houden met de lessen die uit dit onderzoek kunnen worden getrokken om de manier waarop onzuiverheden in geneesmiddelen worden vastgesteld en behandeld, te verbeteren.

De aanbevelingen van het EMA voor NDMA en NDEA zijn naar de Europese Commissie gestuurd, die een juridisch bindend besluit heeft genomen. Een beoordelingsrapport met verdere details over het onderzoek is gepubliceerd op de website van het EMA.

Informatie voor patiënten

- Er bestaat een zeer laag risico dat nitrosamine-onzuiverheden in de hoeveelheden die eerder in sommige sartanen zijn aangetroffen, tot kanker bij de mens kunnen leiden.
- Sinds deze onzuiverheden voor het eerst in bepaalde sartanen werden aangetroffen, hebben de regelgevende instanties in de EU zich ingezet om de gezondheid van de patiënten te beschermen. Enkele geneesmiddelen zijn na tests uit apotheken teruggeroepen en worden niet langer in de EU gebruikt.
- Het EMA neemt nu verdere maatregelen om te voorkomen dat deze onzuiverheden in toekomstige partijen sartanen voorkomen.
- Er bestaat een strenge testregeling om ervoor te zorgen dat sartanen voldoende veilig zijn.
- U mag niet met het gebruik van sartanen stoppen zonder met uw arts te overleggen.
- Als u vragen hebt over uw geneesmiddel of geneesmiddelen die u in het verleden hebt gebruikt, kunt u zich wenden tot uw arts of apotheker. U kunt ook contact opnemen met uw [nationale geneesmiddelenautoriteit](#).

Informatie voor professionele zorgverleners

- Nitrosaminen zijn krachtige carcinogene agentia bij dieren en waarschijnlijk carcinogeen voor de mens.
- Deze onzuiverheden kunnen ontstaan tijdens de productie van sartanen die een tetrazoolring bevatten, wanneer aan bepaalde reactievoorwaarden is voldaan of wanneer verontreinigde materialen worden gebruikt.
- Wat NDMA betreft, vormt dimethylamine (DMA) in de bepalende stap de onzuiverheid bij aanwezigheid van nitrieten, gewoonlijk onder zure omstandigheden. Een vergelijkbare stap — waarbij diëthylamine (DEA) betrokken is — wordt in verband gebracht met de aanwezigheid van NDEA.
- Er bestaat een strenge testregeling om ervoor te zorgen dat sartanen voldoende veilig zijn.
- Als er behoefte is aan verdere terugroepingen of andere maatregelen, zullen de nationale autoriteiten u informeren over de te nemen maatregelen.
- De fabrikanten moeten hun productieprocessen nu herzien om de aanwezigheid van nitrosaminen te voorkomen.

Meer over het geneesmiddel

Het onderzoek betreft candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan en valsartan, die behoren tot de groep geneesmiddelen die sartanen worden genoemd (ook bekend als angiotensine-II-receptorantagonisten).

Deze sartanen hebben een specifieke ringstructuur (tetrazool) waarvan de synthese zou kunnen leiden tot de vorming van nitrosamine-onzuiverheden. Andere geneesmiddelen in deze groep die deze ring niet hebben, zoals azilsartan, eprosartan en telmisartan, zijn niet in het onderzoek opgenomen.

Deze geneesmiddelen worden gebruikt om patiënten met hypertensie (hoge bloeddruk) en patiënten met bepaalde hart- of nieraandoeningen te behandelen. Zij werken door de werking van angiotensine II te blokkeren, een hormoon dat bloedvaten vernauwt en de bloeddruk doet stijgen.

Meer over de procedure

De herbeoordeling van valsartan werd op verzoek van de Europese Commissie op 5 juli 2018 in gang gezet krachtens artikel 31 van [Richtlijn 2001/83/EG](#). Op 20 september 2018 werd de herbeoordeling uitgebreid tot geneesmiddelen die candesartan, irbesartan, losartan of olmesartan bevatten.

De beoordeling werd uitgevoerd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA, dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het advies van het EMA goedkeurde. Het CHMP-advies is doorgestuurd naar de Europese Commissie, die tussen [2 april](#) en [17 april](#) 2019 definitieve juridisch bindende besluiten voor de betrokken geneesmiddelen heeft genomen die in alle EU-lidstaten van toepassing zijn.