



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 kwietnia 2019 r.
EMA/248364/2019 Rev1

Sartany: przedsiębiorstwa wymagające oceny procesów produkcyjnych pod kątem wyeliminowania zanieczyszczeń nitrozoaminą

Dnia 31 stycznia 2019 r. EMA zaleciła przedsiębiorstwom produkującym sartany – leki stosowane w leczeniu nadciśnienia krwi (znane również jako antagoniści receptora angiotensyny II) – przeprowadzenie oceny procesów produkcyjnych, aby uniknąć wytwarzania zanieczyszczeń nitrozoaminą.

Przedsiębiorstwa otrzymają na wprowadzenie niezbędnych zmian okres przejściowy, podczas którego obowiązywać będą ściśle tymczasowe limity stężeń tych zanieczyszczeń. Po tym okresie przedsiębiorstwa będą musiały wykazać, że ich produkty nie zawierają mierzalnych stężeń tych zanieczyszczeń. Dopiero wtedy wyroby te będą mogły być stosowane w UE.

Zalecenia te są następstwem dokonanej przez EMA oceny N-nitrosodimetyloaminy (NDMA) i N-nitrosodietylaminy (NDEA), które są sklasyfikowane jako prawdopodobne czynniki rakotwórcze (substancje, które mogą powodować raka) i zostały wykryte w niektórych sartanach.

W przypadku większości sartanów zanieczyszczenia albo nie zostały wykryte, albo występowały w bardzo niskim stężeniu.

W ramach oceny oszacowano najwyższe możliwe ryzyko zachorowania na raka związane z tymi zanieczyszczeniami. Stwierdzono, że gdyby 100 000 pacjentów codziennie przez 6 lat przyjmowało maksymalną dawkę walsartanu pochodzącego z [Zhejiang Huahai](#) (gdzie stwierdzono najwyższe stężenie zanieczyszczeń), w ciągu całego życia tych 100 000 pacjentów mogłoby dojść do 22 dodatkowych przypadków raka spowodowanego przez NDMA. NDEA w tych lekach może prowadzić do 8 dodatkowych przypadków na 100 000 pacjentów przyjmujących lek w maksymalnej dawce codziennie przez 4 lata.¹

Dane szacunkowe pochodzą z badań na zwierzętach i są bardzo niskie w porównaniu z ryzykiem wystąpienia raka u mieszkańca UE w ciągu całego życia (1 na 2).

Dlaczego w sartanach są obecne zanieczyszczenia?

Przed czerwcem 2018 r. NDMA i NDEA nie należały do zanieczyszczeń zidentyfikowanych w sartanach i dlatego nie zostały wykryte w ramach rutynowych testów.

¹ Uważa się, że NDMA i NDEA pozostają obecne w walsartanie pochodzącym z Zhejiang Huahai przez okres odpowiednio 6 i 4 lat.



Obecnie wiadomo, że zanieczyszczenia te mogą powstawać podczas produkcji sartanów, które zawierają specyficzną strukturę pierścienia zwaną pierścieniem tetrazolowym w określonych warunkach oraz w przypadku stosowania niektórych rozpuszczalników, odczynników i innych surowców. Ponadto możliwe jest, że w niektórych sartanach występowały zanieczyszczenia, ponieważ producenci nieumyślnie używali skażonego sprzętu lub odczynników w procesie produkcyjnym.

Przedsiębiorstwa muszą teraz podjąć środki zapobiegające obecności tych zanieczyszczeń i przeprowadzić rygorystyczne badania swoich produktów.

Badania w trakcie i po zakończeniu okresu przejściowego

Celem jest brak mierzalnych zanieczyszczeń nitrozoaminą w sartanach, jednak zgodnie z obowiązującymi wytycznymi międzynarodowymi ustalono limity tymczasowe dla NDMA i NDEA.²

Produkty zawierające zanieczyszczenia przekraczające te limity lub zawierające obie nitrozoaminy w jakimkolwiek stężeniu nie będą dozwolone w UE.

Limity te pochodzą z badań na zwierzętach i opierają się na maksymalnym dziennym spożyciu każdego zanieczyszczenia: 96,0 nanogramów dla NDMA i 26,5 nanogramów dla NDEA. Podzielenie ich przez maksymalną dawkę dzienną dla każdej substancji czynnej daje limit w częściach na milion (patrz tabela 1).

Okres przejściowy, który potrwa 2 lata, pozwoli przedsiębiorstwom na wprowadzenie niezbędnych zmian w procesach produkcyjnych i wprowadzenie systemów badań umożliwiających wykrycie najmniejszych ilości tych zanieczyszczeń.

Po okresie przejściowym przedsiębiorstwa muszą wykluczyć obecność jeszcze niższych stężeń NDEA lub NDMA w swoich produktach (pon. 0,03 części na milion).

Table 1. Tymczasowe limity zanieczyszczeń NDMA i NDEA

Substancja czynna (maks. dawka dobowa)	NDMA		NDEA	
	Maksymalne dzienne spożycie (ng)	Limit (ppm)	Maksymalne dzienne spożycie (ng)	Limit (ppm)
Kandesartan (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
Walsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Kontynuacja dochodzenia

EMA wraz z organami krajowymi będą nadal badać obecność zanieczyszczeń nitrozoaminą w lekach, w tym innych zanieczyszczeń, takich jak N-nitrozoetyloizopropylamina (EIPNA), N-nitrozo-diizopropylamina (DIPNA) i kwas N-nitrozo-N-metyloamino masłowy (NMBA).

² Wskazówki Międzynarodowej Konferencji na rzecz Harmonizacji Wymogów Technicznych dla Rejestracji Farmaceutyków stosowanych u Ludzi (ICH, ang. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*): M7(R1)

Władze w UE wezmą również pod uwagę wnioski, jakie można wyciągnąć z tej oceny, aby poprawić sposób identyfikowania i postępowania z zanieczyszczeniami w lekach.

Zalecenia EMA co do NDMA i NDEA zostały przesłane do Komisji Europejskiej, która wydała prawnie wiążące decyzje. Sprawozdanie z oceny zawierające dalsze szczegóły zostało opublikowane na stronie internetowej EMA.

Informacje dla pacjentów

- Istnieje bardzo niskie ryzyko, że zanieczyszczenia nitrozaminą w stężeniach stwierdzonych uprzednio w niektórych sartanach mogą powodować raka u ludzi.
- Odkąd zanieczyszczenia te pojawiły się po raz pierwszy w niektórych sartanach, organy regulacyjne w UE działają na rzecz ochrony zdrowia pacjentów. Po przeprowadzeniu testów niektóre leki zostały wycofane z aptek i nie są już stosowane w UE.
- EMA podejmuje obecnie dalsze działania mające zapobiec wystąpieniu tych zanieczyszczeń w przyszłych partiach leków.
- Wprowadzono rygorystyczny system badań w celu zapewnienia dopuszczalnego bezpieczeństwa sartanów.
- Nie należy przerywać przyjmowania jakichkolwiek leków bez konsultacji z lekarzem.
- W razie jakichkolwiek pytań dotyczących leków przyjmowanych obecnie lub w przeszłości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Można również skontaktować się z [krajowym urzędem ds. leków](#).

Informacje dla personelu medycznego

- Nitrozoaminy są silnymi czynnikami rakotwórczymi u zwierząt i prawdopodobnymi czynnikami rakotwórczymi u ludzi.
- Zanieczyszczenia te mogą powstawać podczas produkcji sartanów zawierających pierścień tetrazolowy, gdy spełnione są określone warunki reakcji lub gdy używane są zanieczyszczone materiały.
- W przypadku NDMA kluczowy etap powstawania jest związany z dimetyloaminą (DMA), która tworzy zanieczyszczenia w obecności azotynów, zazwyczaj w warunkach kwaśnych. Podobny etap – z udziałem dietyloaminy (DEA) – jest związany z obecnością NDEA.
- Wprowadzono rygorystyczny system badań w celu zapewnienia dopuszczalnego bezpieczeństwa sartanów.
- Jeżeli istnieje potrzeba dalszego wycofywania produktów leczniczych lub innych środków, władze krajowe poinformują o działaniach, które należy podjąć.
- Producenci muszą teraz dokonać oceny swoich procesów produkcyjnych, aby uniknąć obecności nitrozoamin.

Więcej informacji o leku

Ocena dotyczy kandesartanu, irbesartanu, losartanu, olmesartanu i walsartanu, które należą do klasy leków zwanych sartanami (znanych również jako antagoniści receptora angiotensyny II).

Sartany mają specyficzną strukturę pierścienia (pierścień tetrazolowy), którego synteza może potencjalnie prowadzić do powstawania zanieczyszczeń nitrozoaminowych. Inne leki z tej klasy, które nie mają tego pierścienia, takie jak azylsartan, eprosartan i telmisartan, nie zostały uwzględnione w ocenie.

Leki te są stosowane w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem (wysokim ciśnieniem krwi) oraz pacjentów z określonymi chorobami serca lub nerek. Działają one poprzez blokowanie działania angiotensyny II – hormonu, który zwęża naczynia krwionośne i powoduje wzrost ciśnienia krwi.

Więcej informacji o procedurze

Ocena walsartanów została zainicjowana przez Komisję Europejską w dniu 5 lipca 2018 r. na mocy [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#). W dniu 20 września 2018 r. ocena została rozszerzona o leki zawierające kandesartan, irbesartan, losartan i olmesartan.

Ocenę przeprowadził Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*), odpowiedzialny za kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która w dniach [2–17](#) kwietnia 2019 r. wydała ostateczne prawnie wiążące decyzje dotyczące przedmiotowych leków, mające zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.