



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 aprilie 2019
EMA/248364/2019 Rev 1

Medicamente din clasa sartanilor: companiile au obligația de a revizui procesele de fabricație pentru a evita prezența impurităților nitrozaminice

La 31 ianuarie 2019, EMA a recomandat companiilor care fabrică medicamente din clasa sartanilor pentru tratarea tensiunii arteriale (cunoscute și sub denumirea de blocați ai receptorilor angiotensinei II) să își revizuiască procesele de fabricație astfel încât acestea să nu producă impurități nitrozaminice.

Pentru a face eventualele modificări necesare, companiile vor beneficia de o perioadă de tranziție, în timpul căreia se vor aplica limite temporare stricte privind nivelurile acestor impurități. După această perioadă, companiile vor trebui să demonstreze, înainte ca medicamentele lor din clasa sartanilor să poată fi utilizate în UE, că acestea nu prezintă niveluri cuantificabile din impuritățile respective.

Aceste recomandări au rezultat în urma reevaluării realizate de EMA pentru N-nitrozodimetilamină (NDMA) și pentru N-nitrozodietilamină (NDEA), care sunt clasificate drept substanțe cu potențial cancerigen pentru om (substanțe care pot cauza cancer) și care au fost detectate în unele medicamente din clasa sartanilor.

În marea majoritate a medicamentelor din clasa sartanilor, aceste impurități fie nu au fost identificate, fie au fost prezente la niveluri foarte scăzute.

Reevaluarea a estimat cel mai mare risc posibil de cancer asociat acestor impurități. Concluzia a fost că, în cazul în care 100 000 de pacienți ar lua valsartan fabricat la [Zhejiang Huahai](#) (unde au fost identificate cele mai mari niveluri de impurități) în fiecare zi, timp de 6 ani, în doza cea mai mare, ar putea exista 22 de cazuri suplimentare de cancer din cauza NDMA pe durata vieții celor 100 000 de pacienți. NDEA din aceste medicamente ar putea cauza 8 cazuri suplimentare la 100 000 de pacienți care iau medicamentul în doza cea mai mare, în fiecare zi, timp de 4 ani¹.

Estimările au fost extrapolate de la studiile pe animale și sunt foarte scăzute comparativ cu riscul de apariție a cancerului pe durata vieții înregistrat în UE (1 persoană din 2).

Ce a determinat prezența impurităților în sartani

Înainte de iunie 2018, NDMA și NDEA nu se aflau printre impuritățile identificate în medicamentele din clasa sartanilor și, prin urmare, nu erau detectate de testele obișnuite.

¹ Cei 6 și, respectiv, 4 ani se referă la perioada de timp în care se consideră că NDMA și NDEA au fost prezente în valsartanul produs la Zhejiang Huahai.



În prezent se știe că aceste impurități se pot forma în timpul producerii sartanilor care conțin o structură inelară specifică, cunoscută sub denumirea de nucleu tetrazolic, în anumite condiții și când se utilizează anumiți solvenți, reactanți și alte materii prime. În plus, este posibil ca impuritățile să fie prezente în unii sartani din cauza utilizării accidentale de către producători a unor echipamente contaminate sau a unor reactivi contaminați în procesul de fabricație.

În prezent, companiile trebuie să ia măsuri pentru a evita prezența acestor impurități și trebuie să efectueze testări riguroase ale medicamentelor produse.

Testarea în timpul și după perioada de tranziție

Deși obiectivul este de a nu avea niveluri cuantificabile de impurități nitrozaminice în sartani, au fost stabilite niveluri limită intermediare pentru NDMA și NDEA, în conformitate cu ghidurile internaționale actuale².

Medicamentele care conțin oricare dintre impuritățile de mai sus peste aceste limite, precum și medicamentele care conțin ambele nitrozamine, indiferent de nivel, nu vor fi permise în UE.

Nivelurile limită se bazează pe cantitatea zilnică maximă ingerată din fiecare impuritate, obținută din studiile pe animale: 96,0 nanograme pentru NDMA și 26,5 nanograme pentru NDEA. Prin împărțirea acestor cantități la doza zilnică maximă pentru fiecare substanță activă se obțin nivelurile limită în părți per milion (vezi tabelul 1).

Perioada de tranziție, care va dura 2 ani, va permite companiilor să aducă modificările necesare proceselor lor de fabricație și să instituie regimuri de testare capabile să detecteze cele mai mici cantități din aceste impurități.

După perioada de tranziție, companiile trebuie să excludă chiar și prezența unor niveluri și mai mici de NDEA sau NDMA în medicamentele lor (< 0,03 părți per milion).

Table 1. Niveluri limită temporare pentru impuritățile NDMA și NDEA

Substanță activă (doză zilnică maximă)	NDMA		NDEA	
	Cantitate zilnică maximă ingerată (ng)	Limită (ppm)	Cantitate zilnică maximă ingerată (ng)	Limită (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

Investigația continuă

EMA și autoritățile naționale vor continua să facă investigații legate de prezența impurităților nitrozaminice în medicamente, inclusiv de prezența altor impurități, cum ar fi N-

² International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guidance: M7(R1) [Ghidul Conferinței internaționale pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman (ICH): M7(R1)].

nitrozoetilizopropilamina (EIPNA), N-nitrozodiiizopropilamina (DIPNA) și acidul N-nitrozo-N-metilamino-butiric (NMBA).

Autoritățile din UE vor avea în vedere și concluziile care pot fi trase din această reevaluare în vederea îmbunătățirii modului în care sunt identificate și gestionate impuritățile din medicamente.

Recomandările EMA referitoare la NDMA și NDEA au fost transmise Comisiei Europene, care a emis decizii obligatorii din punct de vedere juridic. Pe site-ul EMA a fost publicat un raport de evaluare care conține detalii suplimentare despre reevaluare.

Informații pentru pacienți

- Există un risc foarte mic ca impuritățile nitrozaminice, la nivelurile depistate anterior în unele medicamente din clasa sartanilor, să poată cauza cancer la om.
- Din momentul în care aceste impurități au fost observate pentru prima dată în medicamentele din clasa sartanilor, autoritățile de reglementare din UE au acționat pentru protejarea sănătății pacienților. În urma testelor, unele medicamente au fost retrase din farmacii și nu mai sunt utilizate în UE.
- În prezent, EMA ia măsuri suplimentare pentru a preveni prezența acestor impurități în viitoarele loturi de medicamente din clasa sartanilor.
- A fost instituit un regim riguros de testare care să asigure un nivel acceptabil de siguranță pentru medicamentele din clasa sartanilor.
- Nu trebuie să opriți tratamentul cu medicamente din clasa sartanilor fără să discutați cu medicul dumneavoastră.
- Dacă aveți orice întrebări despre medicamentul pe care îl luați în prezent sau despre oricare medicament pe care l-ați luat anterior, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. De asemenea, vă puteți adresa [autorității naționale în domeniul medicamentelor](#).

Informații pentru profesioniștii în domeniul sănătății

- Nitrozaminele sunt agenți puternic cancerigeni pentru animale și agenți cu potențial cancerigen pentru om.
- Aceste impurități se pot forma în timpul fabricării sartanilor care conțin un nucleu tetrazolic, atunci când sunt îndeplinite anumite condiții de reacție sau când se utilizează materiale contaminate.
- În cazul NDMA, în etapa principală este implicată dimetilamina (DMA), care formează impuritatea în prezența nitriților, de obicei în condiții acide. O etapă similară – în care este implicată dietilamina (DEA) – este asociată cu prezența NDEA.
- În vederea asigurării unui nivel acceptabil de siguranță pentru medicamentele din clasa sartanilor, a fost instituit un regim de testare riguros.
- Dacă vor fi necesare retrageri suplimentare sau alte măsuri, autoritățile naționale vă vor informa cu privire la acțiunile pe care va trebui să le întreprindeți.
- În prezent, producătorii au obligația să își revizuiască procesele de fabricație, astfel încât să evite prezența nitrozaminelor.

Informații suplimentare despre medicament

Reevaluarea a vizat candesartanul, irbesartanul, losartanul, olmesartanul și valsartanul, care aparțin unei clase de medicamente numite sartani (cunoscute și sub denumirea de antagoniști ai receptorilor angiotensinei II).

Aceste medicamente din clasa sartanilor prezintă o structură inelară specifică (tetrazol), a cărei sinteză ar putea duce la formarea impurităților nitrozaminice. Celelalte medicamente din această clasă, care nu prezintă acest inel, cum ar fi azilsartanul, eprosartanul și telmisartanul, nu au fost incluse în reevaluare.

Aceste medicamente se utilizează pentru tratarea pacienților cu hipertensiune arterială (tensiune arterială mare) și a celor cu anumite boli de inimă sau de rinichi. Medicamentele acționează prin blocarea acțiunii angiotensinei II, un hormon care contractă vasele de sânge și determină creșterea tensiunii arteriale.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea medicamentelor care conțin valsartan a fost inițiată de Comisia Europeană la data de 5 iulie 2018, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2001/83/CE](#). La 20 septembrie 2018, reevaluarea a fost extinsă pentru a include și medicamentele care conțin candesartan, irbesartan, losartan și olmesartan.

Reevaluarea a fost realizată de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al EMA, care răspunde de problemele referitoare la medicamentele de uz uman și care a adoptat avizul agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care, între [2 aprilie](#) și [17 aprilie](#) 2019, a emis decizii finale obligatorii din punct de vedere juridic pentru medicamentele vizate, aplicabile în toate statele membre ale UE.