



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. apríl 2019  
EMA/248364/2019 rev. znenie 1

## Lieky s obsahom sartanov: spoločnosti preskúmajú výrobné postupy, aby zabránili prítomnosti nitrozamínových nečistôt

Dňa 31. januára 2019 Európska agentúra pre lieky (EMA) odporučila spoločnostiam, ktoré vyrábajú lieky s obsahom sartanov na krvný tlak (známe aj ako blokátory receptora angiotenzínu II), aby preskúmali svoje výrobné postupy s cieľom predísť vzniku nitrozamínových nečistôt.

Spoločnosti budú mať na uskutočnenie potrebných zmien k dispozícii prechodné obdobie, počas ktorého sa budú uplatňovať prísne dočasné limity na hladiny týchto nečistôt. Po skončení tohto obdobia budú musieť spoločnosti preukázať, že ich výrobky s obsahom sartanov neobsahujú žiadne kvantifikovateľné množstvo týchto nečistôt, a to ešte predtým, ako sa budú môcť používať v EÚ.

Tieto odporúčania boli vydané v nadväznosti na preskúmanie N-nitrozodimetylamínu (NDMA) a N-nitrozodietylamínu (NDEA) agentúrou EMA, ktoré sú klasifikované ako pravdepodobné ľudské karcinogény (látky, ktoré môžu spôsobiť rakovinu) a ktoré sa vyskytli v niektorých liekoch s obsahom sartanov.

Vo väčšine liekov s obsahom sartanov sa nečistoty buď nenašli alebo boli prítomné vo veľmi nízkych hladinách.

V rámci preskúmania sa odhadlo, že tieto nečistoty predstavujú najvyššie možné riziko vzniku rakoviny. V preskúmaní sa dospelo k záveru, že ak 100 000 pacientov užívalo valsartan od spoločnosti [Zhejiang Huahai](#) (v ktorom boli zistené najvyššie hladiny nečistôt) v najvyššej dávke každý deň počas šiestich rokov, v priebehu života týchto 100 000 pacientov sa v dôsledku NDMA môže vyskytnúť o 22 prípadov rakoviny viac. Nečistota NDEA v týchto liekoch by mohla spôsobiť o osem prípadov viac na 100 000 pacientov, ktorí užívali daný liek v najvyššej dávke každý deň počas štyroch rokov<sup>1</sup>.

Odhady boli extrapolované zo štúdií na zvieratách a sú v porovnaní s celoživotným rizikom rakoviny v EÚ (1 z 2) veľmi nízke.

### Ako sa nečistoty dostali do sartanov

Až do júna 2018 neboli NDMA a NDEA medzi nečistotami zistenými v liekoch s obsahom sartanov, a preto ich nebolo možné v pravidelných testoch odhaliť.

---

<sup>1</sup> Obdobie šiestich a štyroch rokov sa vzťahuje na obdobie, počas ktorého sa prítomnosť NDMA a NDEA vo valsartane od spoločnosti Zhejiang Huahai predpokladá.



V súčasnosti je známe, že tieto nečistoty môžu vznikáť počas výroby sartanov, ktoré za určitých podmienok a pri použití niektorých rozpúšťadiel, činidiel a iných surovín obsahujú špecifické kruhové štruktúry známe ako tetrazolový kruh. Navyše je možné, že nečistoty boli prítomné v niektorých sartanoch z toho dôvodu, že výrobcovia pri výrobnom postupe neúmyselne použili kontaminované nástroje alebo činidlá.

Spoločnosti musia teraz prijať opatrenia, aby zabránili prítomnosti týchto nečistôt a musia vykonať prísne testovanie svojich výrobkov.

### Testovanie počas prechodného obdobia a po ňom

Aj keď cieľom je dosiahnuť, aby sartany neobsahovali kvantifikovateľné hladiny nitrozamínových nečistôt, pre NDMA a NDEA boli v súlade so súčasnými medzinárodnými usmerneniami stanovené dočasné limity<sup>2</sup>.

Výrobky, ktoré obsahujú buď nečistotu v množstve prekračujúcom tieto limity, alebo výrobky, ktoré obsahujú obidva nitrozamíny v akomkoľvek množstve, nebudú v EÚ povolené.

Limity sú založené na maximálnom dennom príjme pre každú nečistotu odvodenom od štúdií na zvieratách: 96,0 nanogramu pre NDMA a 26,5 nanogramu pre NDEA. Po vydelení týchto limitov maximálnou dennou dávkou pre každé liečivo vzniká limit v počte častíc na milión (pozri tabuľku 1).

Prechodné obdobie, ktoré bude trvať dva roky, umožní spoločnostiam uskutočniť potrebné zmeny v ich výrobných postupoch a zaviesť testovacie režimy schopné odhaliť najmenšie množstvá týchto nečistôt.

Po prechodnom období musia spoločnosti vylúčiť prítomnosť NDEA alebo NDMA vo svojich výrobkoch v ešte menšom množstve (< 0,03 častice na milión).

**Table 1.** Dočasné limity pre nečistoty NDMA a NDEA

Liečivo (max. denná dávka)	NDMA		NDEA	
	Maximálny denný príjem (ng)	Limit (ppm)	Maximálny denný príjem (ng)	Limit (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

### Pokračovanie vyšetovania

Agentúra EMA a vnútroštátne orgány budú aj naďalej zisťovať prítomnosť nitrozamínových nečistôt v liekoch vrátane ďalších nečistôt, ako sú N-nitrozoetylizopropylamín (EIPNA), N-nitrozodiizopropylamín (DIPNA) a kyselina N-nitrozo-N-metylamínomaslová (NMBA).

Orgány v EÚ zvažia aj poučenia, ktoré je možné získať z tohto preskúmania, aby sa zlepšil spôsob zisťovania nečistôt v liekoch a manipulácie s nimi.

<sup>2</sup> Usmernenie Medzinárodnej konferencie o zosúladení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie (ICH): M7(R1).

Odporúčania agentúry EMA pre NDMA a NDEA boli zaslané Európskej komisii, ktorá vydala právne záväzné rozhodnutia. Na webovej stránke agentúry EMA bola uverejnená hodnotiaci správa s ďalšími podrobnosťami o preskúmaní.

### Informácie pre pacientov

- Existuje veľmi nízke riziko, že nitrozamínové nečistoty môžu v hladinách, ktoré sa predtým zistili v niektorých liekoch s obsahom sartanov, spôsobiť rakovinu u ľudí.
- Odkedy sa prvýkrát zistili tieto nečistoty v niektorých liekoch s obsahom sartanov regulačné orgány v EÚ pracujú na zaistení ochrany zdravia pacientov. V nadväznosti na vykonané testy boli niektoré lieky stiahnuté z lekárni a v EÚ sa už nepoužívajú.
- Agentúra EMA teraz prijíma ďalšie opatrenia, aby zabránila prítomnosti týchto nečistôt v ďalších šaržiach liekov s obsahom sartanov.
- Zaviedol sa prísny režim testovania, ktorý má zaistiť, aby boli lieky s obsahom sartanov prijateľne bezpečné.
- Liečbu liekmi s obsahom sartanov by ste nemali prerušiť, kým sa neporadíte so svojim lekárom.
- Ak máte akékoľvek otázky o vašom lieku alebo o lieku, ktorý ste užívali v minulosti, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. Môžete kontaktovať aj svoj [vnútroštátny orgán pre lieky](#).

### Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Nitrozamíny sú silné karcinogény v prípade zvierat a pravdepodobné karcinogény u ľudí.
- Tieto nečistoty sa môžu vytvoriť počas výroby sartanov, ktoré obsahujú tetrazolový kruh, a to za určitých reakčných podmienok alebo pri použití kontaminovaných materiálov.
- V prípade NDMA je kľúčovým krokom dimetylamín (DMA), ktorý vytvára nečistotu v prítomnosti dusitanov, spravidla v kyslom prostredí. Podobný krok – zahŕňajúci dietylamín (DEA) – sa viaže k výskytu NDEA.
- Zaviedol sa prísny režim testovania, ktorý má zaistiť, aby boli lieky s obsahom sartanov prijateľne bezpečné.
- Ak je potrebné stiahnuť ďalšie lieky alebo prijať iné opatrenia, vnútroštátne orgány vás budú informovať, aké kroky máte podniknúť.
- Výrobcovia musia teraz preskúmať svoje výrobné postupy, aby zabránili prítomnosti nitrozamínov.

---

### Ďalšie informácie o lieku

Preskúmanie sa týka candesartanu, irbesartanu, losartanu, olmesartanu a valsartanu, ktoré patria do triedy liekov nazývaných sartany (známe aj ako antagonisty receptora angiotenzínu II).

Tieto lieky s obsahom sartanov majú špecifickú kruhovú štruktúru (tetrazol), ktorej syntéza môže viesť k vytvoreniu nitrozamínových nečistôt. Iné lieky tejto triedy, ktoré nemajú takúto kruhovú štruktúru, ako azilsartan, eprosartan a telmisartan, neboli do preskúmania zahrnuté.

Tieto lieky sa používajú na liečbu pacientov s hypertenziou (vysoký krvný tlak) a pacientov s určitými ochoreniami srdca alebo obličiek. Fungujú na princípe blokovania účinku angiotenzínu II, hormónu, ktorý zužuje krvné cievy a spôsobuje zvyšovanie krvného tlaku.

### **Ďalšie informácie o postupe**

Preskúmanie liekov s obsahom valsartanu sa začalo 5. júla 2018 na žiadosť Európskej komisie podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#). Dňa 20. septembra 2018 sa preskúmanie rozšírilo na lieky, ktoré obsahujú candesartan, irbesartan, losartan a olmesartan.

Preskúmanie uskutočnil Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA, ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie a ktorý prijal stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo predložené Európskej komisii. Tá v období medzi [2. aprílom](#) a [17. aprílom](#) 2019 vydala právne záväzné rozhodnutia pre tieto lieky, ktoré sa uplatňujú vo všetkých členských štátoch EÚ.