



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. april 2019
EMA/248364/2019 Rev1

Zdravila, ki vsebujejo sartane: podjetja morajo pregledati proizvodni postopek in preprečiti prisotnost nitrozaminskih nečistot

Evropska agencija za zdravila (EMA) je 31. januarja 2019 priporočila, naj podjetja, ki izdelujejo zdravila za zniževanje krvnega tlaka, ki vsebujejo sartane (znana tudi kot zaviralci receptorjev angiotenzina II), pregledajo svoje proizvodne postopke, tako da v njih ne bodo nastajale nitrozaminske nečistote.

Podjetjem bo omogočeno prehodno obdobje za izvedbo potrebnih sprememb, v katerem bodo veljale stroge začasne omejitve glede ravni teh nečistot. Po tem obdobju bodo morala podjetja dokazati, da v njihovih zdravilih, ki vsebujejo sartane, ni zaznavnih ravni teh nečistot, preden se bodo ta zdravila lahko uporabljala v EU.

Ta priporočila sledijo pregledu N-nitrozodimetilamina (NDMA) in N-nitrozodietilamina (NDEA), ki ga je opravila agencija EMA. NDMA in NDEA sta razvrščena kot možni rakotvorni snovi za človeka (snovi, ki lahko povzročata raka) in so ju odkrili v nekaterih zdravilih, ki vsebujejo sartane.

Pri veliki večini zdravil, ki vsebujejo sartane, nečistot niso našli ali pa so bile prisotne v zelo majhnih količinah.

Pri pregledu so ocenjevali največje možno tveganje za raka zaradi teh nečistot. Ugotovili so, da bi, če bi 100 000 bolnikov vsak dan v obdobju šestih let jemalo valsartan proizvajalca [Zhejiang Huahai](#) (pri katerem so našli največje količine nečistot) v največjem odmerku, v celotnem življenjskem obdobju teh 100 000 bolnikov prišlo do 22 dodatnih primerov raka zaradi NDMA. NDEA v teh zdravilih bi pri 100 000 bolnikih, ki bi štiri leta vsak dan jemali zdravilo v največjem odmerku, povzročil osem dodatnih primerov¹.

Ocene, ki so jih ekstrapolirali na podlagi študij na živalih, so v primerjavi s tveganjem za raka v celotni življenjski dobi v EU zelo nizke (1 od 2).

Zakaj so v sartanih prisotne nečistote?

Pred junijem 2018 NDMA in NDEA nista bila med nečistotami, najdenimi v zdravilih, ki vsebujejo sartane, zato jih z rutinskimi testi niso odkrivali.

¹ Šest- in štiriletno obdobje se nanašata na domnevni čas prisotnosti NDMA in NDEA v valsartanu proizvajalca Zhejiang Huahai.



Zdaj je znano, da lahko v določenih pogojih in ob uporabi določenih vehiklov, reagentov in drugih surovin ti nečistoti nastajata med proizvodnjo sartanov, ki imajo posebno obročasto obliko, znano kot tetrazolni obroč. Poleg tega je mogoče, da so bile nečistote v nekaterih sartanih prisotne, ker so proizvajalci pri proizvodnem postopku nepazljivo uporabljali onesnaženo opremo ali reagente.

Zdaj morajo podjetja ukrepati in preprečiti prisotnost teh nečistot ter izvesti strogo testiranje svojih zdravil.

Testiranje v prehodnem obdobju in po njem

Cilj je doseči odsotnost zaznavnih nitrozaminskih nečistot v sartanih, vendar so bile za NDMA in NDEA v skladu s trenutnimi mednarodnimi smernicami postavljene začasne meje².

Zdravila, ki vsebujejo eno ali drugo nečistoto nad temi mejami, ali zdravila, ki vsebujejo oba nitrozamina v kakršni koli količini, v EU ne bodo dovoljena.

Meje temeljijo na največjem dnevnom vnosu posamezne nečistote, pridobljenem iz študij na živalih: 96,0 nanograma za NDMA in 26,5 nanograma za NDEA. Če ti količini delimo z največjim dnevnom odmerkom posamezne učinkovine, dobimo mejo v ppm (glejte preglednico 1).

Prehodno obdobje, ki bo trajalo dve leti, bo podjetjem omogočilo izvedbo potrebnih sprememb njihovih proizvodnih postopkov in uvedbo shem testiranja za odkrivanje najmanjših količin teh nečistot.

Po prehodnem obdobju morajo podjetja v svojih zdravilih izključiti prisotnost tudi nižjih ravni NDEA ali NDMA (< 0,03 ppm).

Table 1. Začasne meje za nečistoti NDMA in NDEA

Učinkovina (največji dnevni odmerek)	Meja za NDMA		Meja za NDEA	
	Največji dnevni vnos (ng)	Meja (ppm)	Največji dnevni vnos (ng)	Meja (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
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Nadaljnje proučevanje

Agencija EMA in nacionalni organi bodo nadaljevali proučevanje prisotnosti nitrozaminskih nečistot v zdravilih, vključno z drugimi nečistotami, kot so N-nitrozoetilizopropilamin (EIPNA), N-nitrozodiizopropilamin (DIPNA) in N-nitrozo-N-metilaminomaslena kislina (NMBA).

Organi v EU bodo proučili tudi nova spoznanja iz tega pregleda, da bi lahko lažje ugotovili in obravnavali nečistote v zdravilih.

Priporočila agencije EMA za NDMA in NDEA so bila poslana Evropski komisiji, ki je izdala pravno zavezujoči sklep. Poročilo o oceni z dodatnimi podrobnostmi o pregledu je objavljeno na spletni strani agencije EMA.

² Navodilo Mednarodnega sveta za usklajevanje tehničnih zahtev za zdravila za uporabo v humani medicini (ICH): M7(R1).

Informacije za bolnike

- Obstaja zelo majhno tveganje, da bi lahko nitrozaminske nečistote v količinah, ki so jih predhodno našli v nekaterih zdravilih, ki vsebujejo sartane, pri človeku povzročale raka.
- Od prvega odkritja teh nečistot v zdravilih, ki vsebujejo sartane, se regulativni organi v EU ukvarjajo z zaščito zdravja bolnikov. Po testiranjih so nekatera zdravila odpoklicali iz lekarn in se v EU ne uporabljajo več.
- Agencija EMA izvaja nadaljnje ukrepe za preprečevanje pojava teh nečistot v prihodnjih serijah zdravil, ki vsebujejo sartane.
- Uvedena je stroga shema testiranja za zagotavljanje, da so zdravila, ki vsebujejo sartane, sprejemljivo varna.
- Zdravil, ki vsebujejo sartane, ne prenehajte jemati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.
- Če imate kakršna koli vprašanja o svojem zdravilu ali zdravilu, ki ste ga jemali v preteklosti, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom. Obrnete se lahko tudi na [nacionalni organ za zdravila](#).

Informacije za zdravstvene delavce

- Nitrozamini so močno rakotvorne snovi pri živalih in verjetno rakotvorne pri človeku.
- Te nečistote lahko nastajajo med proizvodnjo sartanov, ki vsebujejo tetrazolni obroč, v določenih reakcijskih pogojih ali pri uporabi onesnaženih materialov.
- Pri NDMA ključni korak vključuje dimetilamin (DMA), ki tvori nečistoto v prisotnosti nitritov, običajno v kislih pogojih. Podoben korak, ki vključuje dietilamin (DEA), je povezan s prisotnostjo NDEA.
- Uvedena je stroga shema testiranja za zagotavljanje, da so zdravila, ki vsebujejo sartane, sprejemljivo varna.
- Če bodo potrebni nadaljnji odpoklici ali drugi ukrepi, vas bodo nacionalni organi obvestili o potrebnem ukrepanju.
- Proizvajalci morajo pregledati svoje proizvodne postopke in tako preprečiti prisotnost nitrozaminov.

Več o zdravilu

Pregled zadeva kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan in valsartan, ki spadajo v razred zdravil, imenovanih sartani (znani tudi kot antagonisti receptorjev za angiotenzin II).

Ta zdravila, ki vsebujejo sartane, imajo posebno obročasto obliko (tetrazolno), pri sintezi katere lahko nastajajo nitrozaminske nečistote. Druga zdravila istega razreda, ki ne vsebujejo tega obroča, kot so azilsartan, eprosartan in telmisartan, niso bila vključena v pregled.

Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje bolnikov s hipertenzijo (visokim krvnim tlakom) in bolnikov z določenimi boleznimi srca ali ledvic. Delujejo tako, da zavirajo delovanje angiotenzina II, tj. hormona, ki zožuje krvne žile in povzroča dvig krvnega tlaka.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo valsartan, je 5. julija 2018 v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#) sprožila Evropska komisija. Dne 20. septembra 2018 je bil pregled razširjen tako, da je zajel tudi zdravila, ki vsebujejo kandesartan, irbesartan, losartan in olmesartan.

Pregled je opravil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji EMA, odgovoren za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ki je sprejel tudi mnenje agencije. Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je med [2.](#) in [17. aprilom](#) 2019 izdala končne pravno zavezujoče sklepe za zadevna zdravila, ki veljajo v vseh državah članicah EU.