



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 april 2019
EMA/248364/2019 Rev1

Sartanläkemedel: företag ska granska tillverkningsprocesserna för att undvika förekomst av nitrosaminföreningar

Den 31 januari 2019 rekommenderade EMA att företag som tillverkar blodtrycksläkemedel av typen sartan (kallas även angiotensin II-receptorblockerare) ska granska sina tillverkningsprocesser så att de inte producerar nitrosaminföreningar.

Företagen kommer att få en övergångsperiod för att vidta alla nödvändiga ändringar, under vilken strikta tillfälliga begränsningar av nivåerna av dessa föreningar kommer att gälla. Efter denna period måste företagen visa att deras sartanprodukter saknar kvantifierbara nivåer av dessa föreningar innan de kan användas inom EU.

Dessa rekommendationer följer på EMA:s granskning av N-nitrosodimetylamin (NDMA) och N-nitrosodietylamin (NDEA), vilka är klassificerade som troliga humana karcinogena ämnen (som kan orsaka cancer) och har spårats i vissa sartanläkemedel.

För de allra flesta sartanläkemedel påträffades antingen inga föreningar eller förekom de i mycket låga nivåer.

I granskningen uppskattades den högsta möjliga cancerrisken med dessa föreningar. Slutsatsen drogs att om 100 000 patienter tog valsartan från [Zhejiang Huahai](#) (där de högsta nivåerna av föreningar har påträffats) varje dag under 6 år vid den högsta dosen, kan 22 extra cancerfall inträffa på grund av NDMA under dessa 100 000 patienters livstid. NDEA i dessa läkemedel kan leda till 8 extra fall av 100 000 patienter som tar läkemedlet vid den högsta dosen varje dag under 4 år.¹

Uppskattningarna har extrapolerats från djurstudier och är mycket låga jämfört med livstidsrisken för cancer i EU (1 av 2).

Hur sartaner kom att innehålla föreningar

Före juni 2018 tillhörde inte NDMA och NDEA de identifierade föreningarna i sartanläkemedel och upptäcktes därför inte i rutintester.

Det är nu känt att dessa föreningar kan bildas under vissa betingelser vid produktionen av sartaner som innehåller en specifik ringstruktur som kallas tetrazolring och när vissa lösningsämnen, reagenser och andra råmaterial används. Det är dessutom möjligt att vissa sartaner innehöll föreningar efter

¹ Åren 6 och 4 anger den tid som NDMA och NDEA tros förekomma i valsartan från Zhejiang Huahai.



att tillverkare oavsiktligt använt förorenad utrustning eller förorenade reagenser i tillverkningsprocessen.

Företagen måste nu vidta åtgärder för att undvika förekomsten av dessa föroreningar samt utföra rigorösa tester av sina produkter.

Tester under och efter övergångsperioden

Då målet är att inte ha några kvantifierbara föroreningar av nitrosamin i sartaner har interimsgränser fastställts för NDMA och NDEA i linje med aktuella internationella riktlinjer.²

Produkter som innehåller någon av föroreningarna över dessa gränser eller produkter som innehåller båda nitrosaminerna vid vilken nivå som helst kommer inte att tillåtas i EU.

Gränserna är baserade på det högsta dagliga intaget för varje förorening hämtade från djurstudier: 96,0 nanogram för NDMA och 26,5 nanogram för NDEA. När dessa delas med den högsta dagliga dosen för varje aktiv substans erhålls gränsen i ppm (se tabell 1).

Den tvååriga övergångsperioden kommer att göra att företagen kan göra de nödvändiga ändringarna av sina tillverkningsprocesser och installera testförfaranden för att upptäcka mycket små mängder av dessa föroreningar.

Efter övergångsperioden måste företagen utesluta förekomsten av ännu lägre nivåer av NDEA eller NDMA i sina produkter (< 0,03 ppm).

Table 1. Tillfälliga gränser för NDMA- och NDEA-föroreningar

Aktiv substans (högsta dagliga dos)	NDMA		NDEA	
	Högsta dagliga intag (ng)	Gräns (ppm)	Högsta dagliga intag (ng)	Gräns (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

Fortsatt undersökning

EMA och nationella myndigheter ska fortsätta undersöka förekomsten av nitrosaminföroreningar i läkemedel, inräknat andra föroreningar såsom N-nitrosoetylisopropylamin (EIPNA), N-nitrosodiisopropylamin (DIPNA) och N-nitroso-N-metylamino-aminosmörtsyra (NMBA).

Myndigheterna i EU ska även beakta de lärdomar som kan dras av denna granskning, för att förbättra det sätt på vilket föroreningar i läkemedel identifieras och hanteras.

EMA:s rekommendationer om NDMA och NDEA skickades till Europeiska kommissionen, som utfärdade ett rättsligt bindande beslut. En utredningsrapport med närmare uppgifter om granskningen har publicerats på EMA:s webbplats.

² Riktlinje från internationella konferensen om harmonisering av tekniska krav för registrering av humanläkemedel (ICH): M7(R1)

Information till patienter

- Det finns en mycket låg risk för att nitrosaminföroreningar vid de nivåer som tidigare påträffats i vissa sartanläkemedel kan orsaka cancer hos människor.
- Alltsedan dessa föroreningar först sågs i vissa sartanläkemedel har läkemedelsmyndigheterna i EU arbetat på att skydda patienternas hälsa. Efter utförandet av tester har vissa läkemedel återkallats från apoteken och används inte längre inom EU.
- EMA sätter nu in ytterligare åtgärder för att förhindra förekomsten av dessa föroreningar i framtida tillverkningssatser av sartanläkemedel.
- Ett rigoröst testförfarande har satts in för att tillse att säkerheten för sartanläkemedel är acceptabel.
- Sluta inte ta sartanläkemedel utan att först ha talat med din läkare.
- Om du har några frågor om ditt läkemedel eller något läkemedel du tidigare har tagit bör du tala med läkare eller apotekspersonal. Du kan också kontakta din [nationella läkemedelsmyndighet](#).

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Nitrosaminer är starka karcinogena ämnen i djur och troliga karcinogena ämnen i människor.
- Dessa föroreningar kan bildas under produktionen av sartaner som innehåller en tetrazolring när vissa reaktionsbetingelser är uppfyllda eller när förorenade material används.
- För NDMA innefattar det centrala steget dimetylamin (DMA) som bildar föroreningen i närvaro av nitriter, vanligtvis under sura förhållanden. Ett liknande steg – som innefattar dietylamin (DEA) – är kopplat till förekomsten av NDEA.
- Ett rigoröst testförfarande har satts in för att tillse att säkerheten för sartanläkemedel är acceptabel.
- Om fler återkallanden eller andra åtgärder krävs kommer de nationella myndigheterna att informera dig om vilken åtgärd du bör vidta.
- Tillverkarna måste nu granska sina tillverkningsprocesser för att undvika förekomsten av nitrosaminer.

Mer om läkemedlet

Granskningen gäller kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan och valsartan, som tillhör läkemedelsklassen sartaner (kallas också för angiotensin-II-receptorantagonister).

Dessa sartanläkemedel har en specifik ringstruktur (tetrazol) vars syntes potentiellt kan leda till bildningen av nitrosaminföroreningar. Andra läkemedel i klassen som inte har denna ring, såsom azilsartan, eprosartan och telmisartan, ingick inte i granskningen.

Dessa läkemedel används för att behandla patienter med hypertoni (högt blodtryck) och patienter med vissa hjärt- eller njursjukdomar. De verkar genom att blockera effekten av angiotensin II, ett hormon som drar ihop blodkärlen och får blodtrycket att stiga.

Mer om förfarandet

Granskningen av valsartanläkemedel utlöstes av Europeiska kommissionen den 5 juli 2018 enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#). Den 20 september 2018 utökades granskningen till att innefatta läkemedel som innehåller kandesartan, irbesartan, losartan och olmesartan.

Granskningen genomfördes av EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor som rör läkemedel avsedda för människor. Kommittén antog EMA:s yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som mellan den [2 april](#) och [17 april](#) 2019 utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut för de berörda läkemedlen som gäller i alla medlemsstater i EU.