

COMUNICAT DE PRESĂ

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la solicitarea adresată companiilor farmaceutice care fabrică medicamente care conțin sartani, de a revizui procesele de fabricație în vederea evitării prezenței impurităților nitrozaminice

EMA, 1 februarie 2019

Comunicat de presă EMA referitor la solicitarea adresata companiilor farmaceutice care fabrică medicamente care conțin sartani, de a revizui procesele de fabricație în vederea evitării prezenței impurităților nitrozaminice

În prezent, se solicită companiilor care fabrică medicamente pe bază de sartani pentru tratarea hipertensiunii arteriale (cunoscute și sub denumirea de blocați de receptori de angiotensină II) să-și revizuiască procesele de fabricație astfel încât să nu mai apară impurități nitrozaminice.

Fabricanții respectivi vor beneficia de o perioadă de tranziție, necesară operării oricăror schimbări considerate necesare, în cursul căreia se vor aplica limite temporare stricte privind nivelurile acestor impurități. După expirarea acestei perioade, înainte de punerea pe piața UE, companiilor le va reveni obligația de a demonstra că medicamentele cu sartani pe care le-au fabricat nu prezintă niveluri cuantificabile de astfel de impurități.

Aceste recomandări vin ca urmare a reevaluării de către EMA a impurităților N-nitrozodimetilamină (NDMA) și N-nitrozodietilamină (NDEA), clasificate ca substanțe cu potențial carcinogen (substanțe care ar putea provoca cancer) la om, detectate în unele medicamente care conțin sartani.

La marea majoritate a medicamentelor care conțin sartani, fie nu s-au detectat impurități, fie acestea au fost prezente la niveluri foarte scăzute.

În cadrul reevaluării efectuate de EMA, s-a realizat o estimare a celui mai mare risc posibil de apariție a cancerului din cauza acestor impurități, concluziile arătând că, în condițiile în care 100.000 de pacienți ar fi utilizat medicamente care conțin valsartan fabricat de compania Zhejiang Huahai (la ale cărei produse s-au constatat cele mai ridicate niveluri de impurități), în fiecare zi, timp de 6 ani și în doza cea mai mare, ar putea apărea cu 22 mai multe cazuri de cancer determinate de prezența NDMA, pe întreaga durată de viață a celor 100.000 de pacienți. La rândul ei, prezența impurității NDEA în aceste medicamente ar putea determina

apariția a 8 cazuri de cancer în plus la 100.000 de pacienți care folosesc zilnic medicamentul, în cea mai mare doză, timp de 4 ani.¹

Estimările au fost extrapolate din studiile pe animale și sunt foarte scăzute raportat la riscul general de cancer pe parcursul vieții în UE (1 din 2 persoane).

Istoricul apariției impurităților în sartani

Anterior lunii iunie 2018, impuritățile NDMA și NDEA nu se numărau printre contaminanții identificați în medicamentele cu sartani, testele de rutină neducând prin urmare la detectarea acestora.

În prezent, se cunoaște că, în procesul de fabricație a sartanilor care conțin o structură inelară denumită tetrazol, în anumite condiții și la utilizarea anumitor solvenți, reactivi și a altor materii prime, se pot forma aceste impurități. În plus, este posibil ca prezența impurităților în unii sartani să fie determinată de utilizarea necorespunzătoare în procesul de fabricație a unor echipamente sau reactivi contaminați.

În momentul de față, fabricanții trebuie să ia măsuri de evitare a prezenței acestor impurități și de efectuare a unor teste riguroase ale propriilor produse.

Testarea în timpul perioadei de tranziție și ulterior

Deși obiectivul este absența unor niveluri cuantificabile de impurități nitrozaminice în sartani, s-au stabilit totuși limite de NDMA și NDEA care se pot accepta temporar, în conformitate cu ghidurile internaționale actuale².

Pe piața UE nu se vor permite medicamentele în care se detectează niveluri superioare acestor limite pentru oricare dintre cele două impurități sau cele care conțin ambele nitrozamine, indiferent de nivel.

Limitele au fost calculate pe baza dozei maxime zilnice pentru fiecare impuritate, conform studiilor pe animale: 96,0 nanograme pentru NDMA și 26,5 nanograme pentru NDEA. Prin împărțirea acestor cantități limită la doza maximă zilnică pentru fiecare substanță activă, se obține nivelul limită în părți per milion (vezi tabelul 1).

Tabelul 1. Niveluri limită temporare de NDMA și NDEA

Substanță activă (doză max. zilnică)	NDMA		NDEA	
	Cantitate max. zilnică (ng)	Limită (ppm. ³)	Cantitate max. zilnică (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
Olmесartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663

¹ Perioadele de 6 și, respectiv, 4 ani se referă la perioada în care se crede că ar fi fost prezente NDMA și NDEA în medicamentele cu valsartan fabricat de companie Zhejiang Huahai

² Consiliul Internațional pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice în Domeniul Medicamentului de Uz Uman (ICH) Ghidul: M7 (R1)

³ ppm = părți per milion

Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082
--------------------	------	--------------	------	--------------

Perioada de tranziție, care va dura 2 ani, va permite companiilor să opereze schimbările necesare în procesele proprii de fabricație și să instituie regimuri de testare capabile să detecteze cele mai mici cantități de astfel de impurități.

După perioada de tranziție, companiile trebuie să excludă prezența în medicamentele proprii a unor valori chiar și mai scăzute de NDEA sau NDMA (<0,03 ppm).

Continuarea evaluării

EMA și autoritățile naționale vor continua evaluarea prezenței în medicamente a impurităților nitrozaminice, inclusiv a altor impurități precum N-nitrozoetilizopropilamina (NEIPA), N-nitrozodiizopropilamina (NDIPA) și acidul N-nitrozo-N-metilamino-butiric (NMAB).

Totodată, autoritățile din UE vor reflecta și asupra experienței acumulate din analiza întreprinsă, astfel încât să permită optimizarea modalităților de identificare și gestionare a impurităților în medicamente.

În momentul de față, urmează ca recomandările EMA referitor la NDMA și NDEA să fie transmise Comisiei Europene, în vederea unei decizii obligatorii din punct de vedere juridic. În scurt timp, pe website-ul EMA se va publica un raport de evaluare cu detalii suplimentare referitoare la evaluarea realizată.

Informații pentru pacienți

- Riscul de apariție a cancerului la om din cauza impurităților nitrozaminice la nivelurile detectate în unele medicamente care conțin sartani este foarte scăzut.
- Încă de la prima detectare a acestor impurități în medicamentele care conțin sartani ca substanță activă, autoritățile de reglementare din Uniunea Europeană au luat măsuri de protejare a sănătății populației. În urma testelor efectuate, unele medicamente au fost retrase din farmacii și de pe piața UE.
- În prezent, EMA continuă acțiunile de prevenire a apariției impurităților respective în medicamentele care conțin sartani.
- Pentru realizarea unui nivel acceptabil de siguranță în utilizarea acestor medicamente, se aplică un sistem de testare riguroasă.
- Administrarea oricăror medicamente pe bază de sartani nu trebuie întreruptă decât la recomandarea medicului.
- În caz de nelămuriri cu privire la medicamentul utilizat sau la oricare medicamente folosite în trecut, adresați-vă medicului sau farmacistului. Totodată, puteți contacta și autoritatea competentă națională în domeniul medicamentului (în România Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale).

Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății

- Nitrozaminele sunt agenți puternic carcinogeni la animale și probabil carcinogeni la om.
- În procesul de fabricație a sartanilor, care conțin o structură inelară denumită tetrazol, în anumite condiții de reacție sau din cauza folosirii de materiale contaminate, se pot forma aceste impurități.
- În ceea ce privește NDMA, etapa esențială implică dimetilamina (DMA) care formează impuritatea în prezența nitriților, de obicei în condiții de aciditate. Prezența NDEA se asociază cu o etapă similară, care implică dietilamina (DEA).
- Pentru realizarea unui nivel acceptabil de siguranță în utilizarea acestor medicamente, se aplică un sistem de testare riguroasă.
- În cazul în care vor fi necesare și alte retrageri sau măsuri, autoritățile naționale vă vor informa cu privire la acestea.
- Fabricanții trebuie să își revizuiască acum procesele de fabricație, astfel încât să evite prezența nitrozaminelor.

Informații suplimentare despre medicament

Reevaluarea întreprinsă a vizat substanțele active candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan și valsartan, care aparțin unei clase de medicamente cunoscute sub denumirea de sartani (cunoscuți și sub numele de antagoniști ai receptorilor de angiotensină II).

Aceste medicamente care conțin sartani au o structură inelară specifică (tetrazol), a cărei sinteză ar putea duce la formarea de impurități nitrozaminice. Evaluarea EMA nu a vizat alte medicamente care aparțin acestei clase, dar care nu conțin acest inel (azilsartan, eprosartan și telmisartan).

Medicamentele care conțin sartani ca substanță activă se utilizează pentru tratarea pacienților cu hipertensiune arterială (tensiune arterială mare) precum și a celor cu anumite afecțiuni cardiace sau renale. Aceste medicamente acționează prin blocarea acțiunii angiotensinei II, un hormon care produce constricția vaselor de sânge și determină creșterea tensiunii arteriale.

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea medicamentelor care conțin valsartan a fost declanșată la data de 5 iulie 2018, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul articolului 31 al Directivei 2001/83/CE. La data de 20 septembrie 2018, acțiunea de reevaluare a fost extinsă prin includerea medicamentelor care conțin candesartan, irbesartan, losartan și olmesartan.

Reevaluarea a fost efectuată de către Comitetul EMA pentru medicamente de uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use = CHMP), responsabil cu problemele privind medicamentele de uz uman, care a adoptat opinia finală a Agenției. Opinia CHMP va fi trimisă către Comisia Europeană,

care va emite o decizie finală cu caracter juridic obligatoriu, aplicabilă în toate statele membre ale UE.