

Сартани - компанії переглядають виробничі процеси, щоб уникнути присутності домішок нітрозаміну

31 січня 2019 року ЕМА рекомендувала компаніям, які виробляють сартани для лікування підвищеного артеріального тиску (також відомі як блокатори рецепторів ангіотензину II), переглянути свої виробничі процеси для уникнення домішок нітрозаміну.

Виробники матимуть перехідний період для внесення будь-яких необхідних змін, протягом яких застосовуватимуться жорсткі тимчасові обмеження рівнів цих домішок. Після закінчення цього періоду компаніям доведеться продемонструвати, що їх сартани не містять рівнів домішок нітрозаміну, які можливо кількісно виміряти. Тільки після цього ці лікарські засоби можна буде використовувати в ЄС.

Ці рекомендації відповідають огляду ЕМА щодо N-нітрозодиметиламіну (NDMA) та N-нітрозодіетиламіну (NDEA), які класифікуються як вірогідні канцерогени для людини (речовини, які можуть спричинити рак) та виявлені в деяких сартанах.

У переважній більшості сартанів домішки були не виявлені або їх рівень дуже низький.

Огляд оцінив найвищий можливий ризик раку з цими домішками. Зроблено висновок, що якщо 100 000 пацієнтів приймати valsartan, виробництва Zhejiang Huahai (де виявлено найвищий рівень домішок) щоденно протягом 6 років при найвищій дозі, то протягом життя цих 100 000 пацієнтів може виникнути 22 додаткові випадки раку через NDMA. NDEA в цих лікарських засобах може призвести до 8 додаткових випадків у 100 000 пацієнтів, які приймають ліки у найвищій дозі щоденно протягом 4 років.

Оцінки були екстрапольовані з досліджень на тваринах і є дуже низькими порівняно з ризиком розвитку раку протягом життя в ЄС (1 на 2).

Як домішки з'явилися у сартанах

До червня 2018 року NDMA та NDEA не входили до домішок, виявлених у сартанах, а тому не були виявлені рутинними тестами.

Наразі відомо, що ці домішки можуть утворюватися під час виробництва сартанів, які містять специфічну кільцеву структуру, відому як тетразолне кільце за певних умов та коли використовуються певні розчинники, реагенти та інша сировина. Крім того, можливо, що домішки були присутні у деяких сартанах, оскільки виробники ненавмисно використовували забруднене обладнання або реагенти у виробничому процесі.

Зараз виробники повинні вживати заходи, щоб уникнути присутності цих домішок та проводити жорсткі випробування своєї продукції.

Тестування під час та після перехідного періоду

Хоча мета полягає у відсутності кількісно вимірюваних домішок нітрозаміну в сартанах, для NDMA та NDEA встановлено проміжні межі

відповідно до діючих міжнародних рекомендацій. Лікарські засоби, що містять домішки вище допустимих меж або містять обидва нітрозаміни на будь-якому рівні в ЄС забороняються. Обмеження базуються на максимальному добовому споживанні для кожної домішки, отриманої в результаті досліджень на тваринах: 96,0 нанограм для NDMA та 26,5 нанограм для NDEA. Поділ їх на максимальну добову дозу для кожної діючої речовини отримуємо обмеження в мільйонних долях (див. таблицю 1).

Перехідний період, який триватиме 2 роки, дозволить компаніям внести необхідні зміни у свої виробничі процеси та встановити режими тестування для виявлення найменших кількостей цих домішок. Після перехідного періоду компанії повинні виключити наявність у своїх продуктах ще нижчих рівнів NDEA або NDMA (<0,03 частини на мільйон).

Таблиця 1. Тимчасові межі домішок NDMA та NDEA

Розслідування триває

NDMA		NDEA		
Active substance (max daily dose)	Maximum daily intake (ng)	Limit (ppm)	Maximum daily intake (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

ЕМА та національні органи влади продовжать розслідувати наявність домішок нітрозаміну в лікарських засобах, включаючи інші домішки, такі як N-нітрозоетилпропіламін (EIPNA), N-нітрозодізоізопропіламін (DIPNA) та N-нітрузо-N-метиламиномасляна кислота (NMBA). Влада ЄС також розгляне уроки, які можна отримати з цього огляду, щоб покращити спосіб визначення домішок у лікарських засобах.

Рекомендації ЕМА щодо NDMA та NDEA були надіслані до Європейської комісії, яка винесла юридично обов'язкове рішення. Звіт про оцінку з додатковими подробицями щодо огляду був опублікований на веб-сайті ЕМА.

Інформація для пацієнтів

- існує дуже низький ризик, що домішки нітрозаміну на рівні, раніше знайденому в деяких сартанах можуть спричинити рак у людини;

- з моменту як ці домішки були вперше помічені у деяких сартанах регулюючі органи в ЄС працюють над захистом здоров'я пацієнтів. Після тестів деякі лікарські засоби були відкликані з аптек і більше не використовуються в ЄС;
- зараз ЕМА вживає подальших дій, щоб запобігти появі цих домішок у майбутніх партіях сартанів;
- введено суворий режим тестування, щоб гарантувати, прийнятний рівень безпеки сартанів;
- не слід припиняти застосування лікарських засобів без консультації з лікаря;
- якщо у вас є якісь питання щодо вашого лікарського засобу чи будь-яких лікарських засобів, які ви приймали раніше, зверніться до лікаря. Ви також можете звернутися до свого національного органу з лікарських засобів.

Інформація для медичних працівників

- нітрозаміни є потужними канцерогенами у тварин, а ймовірними канцерогенами у людини;
- ці домішки можуть утворюватися під час виробництва сартанів, які містять тетразолне кільце, коли дотримуються певні умови для реакції або коли використовуються забруднені матеріали;
- для NDMA ключовим етапом є диметиламін (DMA), який утворює домішки в присутності нітритів, як правило, в кислих умовах. Аналогічний крок – за участю діетиламіну (DEA) – пов'язаний з наявністю NDEA;
- введено суворий режим тестування, щоб гарантувати, що у лікарських засобів, що містять сартани прийнятний рівень безпеки.
- якщо є необхідність у подальшому відкликанні чи інших заходах, національні органи інформують вас про те, які дії необхідні;
- зараз виробники повинні переглянути свої виробничі процеси, щоб уникнути присутності нітрозамінів.

Детальніше про ліки

Огляд стосується candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan та valsartan, які належать до класу лікарських засобів, які називаються сартанами (також відомими як антагоністи рецепторів ангіотензину-II). Ці сартани мають специфічну кільцеву структуру (тетразол), синтез якої потенційно може призвести до утворення домішок нітрозаміну. Інші лікарські засоби цього класу, у яких немає тетразольного кільця, такі як azilsartan, eprosartan та telmisartan не були включені до огляду. Ці лікарські засоби застосовуються для лікування пацієнтів із гіпертонічною хворобою та пацієнтів із певними захворюваннями серця чи нирок. Вони блокують дію ангіотензину II, гормону, який звужує судини і викликає підвищення артеріального тиску.

Детальніше про процедуру

5 липня 2018 року Європейська Комісія здійснила огляд лікарських засобів, що містять valsartan відповідно до статті 31 Директиви 2001/83 / ЄС. 20 вересня 2018 року огляд було розширено, щоб включити лікарські засоби, що містять candesartan, irbesartan, losartan та olmesartan. Огляд був здійснений СНМР. Думку СНМР було надіслано Європейській комісії, яка прийняла остаточне юридично обов'язкове рішення щодо відповідних лікарських засобів в період 2-17 квітня 2019 року, які застосовуються у всіх країнах-членах ЄС.

З більш детальною інформацією про сартани можна знайти на веб-сайті ЕМА:
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>