

## Необхідність розробки та впровадження методики визначення вмісту нітрозамінів, з метою досягнення безпеки застосування сартанів за рекомендаціями ЕМА та FDA

Процес наукового дослідження вмісту домішок нітрозаміну у лікарських засобах, що містять блокатори рецепторів ангіотензину II, включаючи валсартан, ірбесартан, лосартан та інші, триває як в рамках процедур Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) так і в рамках процедур Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA). Домішки нітрозаміну, включаючи N-Nitrosodimethylamine (NDMA) і N-Nitrosodiethylamine (NDEA), є вірогідними канцерогенами для людини.

Однією з проблем являється те, що властивості NDMA ускладнюють їх виявлення в стандартних лабораторних дослідженнях, що проводяться під час контролю. FDA після отримання інформації про наявність домішок нітрозаміну в деяких лікарських засобах, що містять валсартан провело тестування всіх продуктів, що містять валсартан, та реалізуються на території США, на наявність домішки NDMA. Подальші тестування виявили, що NDEA також імовірно має канцерогенний вплив на людину, та можуть бути включені до інших сартанів від різних виробників.

Вчені FDA розробили і вдосконалили три нові методи тестування, спеціально розроблені для виявлення та кількісної оцінки NDMA та NDEA для всіх лікарських засобах, що містять сартани. До них відносяться GC/MS Headspace Method, комбінований Headspace Method і комбінований Direct Injection Method. Ці методи випробувань можуть бути використані для оцінки як активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), так і готових лікарських засобів.

Методи тестування викладені за наступними посиланнями:

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM618053.pdf>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM623198.pdf>

<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM623578.pdf>

В результаті досліджень проведених ЕМА та FDA були розроблені критерії вмісту домішок нітрозамінів у лікарських засобах, що містять сартани.

### 1. Тимчасові ліміти щодо вмісту нітрозамінів, що запропоновані ЕМА

Гранично допустимі рівні засновані на максимальному щоденному вживанні для кожної домішки, отримані з досліджень на тваринах: 96,0 нанограм для NDMA і 26,5 нанограм для NDEA. Поділ їх на максимальну добову дозу для кожної активної речовини дає межу в частках на мільйон (див. Таблицю 1).

**Table 1.** Temporary limits for NDMA and NDEA impurities

| Active substance<br>(max daily dose) | NDMA                         |              | NDEA                         |              |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------|------------------------------|--------------|
|                                      | Maximum daily<br>intake (ng) | Limit (ppm)  | Maximum daily<br>intake (ng) | Limit (ppm)  |
| Candesartan (32 mg)                  | 96.0                         | <b>3.000</b> | 26.5                         | <b>0.820</b> |
| Irbesartan (300 mg)                  | 96.0                         | <b>0.320</b> | 26.5                         | <b>0.088</b> |
| Losartan (150 mg)                    | 96.0                         | <b>0.640</b> | 26.5                         | <b>0.177</b> |
| Olmesartan (40 mg)                   | 96.0                         | <b>2.400</b> | 26.5                         | <b>0.663</b> |
| Valsartan (320 mg)                   | 96.0                         | <b>0.300</b> | 26.5                         | <b>0.082</b> |

## 2. Проміжні межі нітрозамінів, представлені FDA

FDA опублікував проміжні допустимі рівні всмоктування нітрозамінів у блокаторах рецепторів ангіотензину II, які виробники використовують для забезпечення безпеки готових лікарських засобів для пацієнтів.

**Table 2.** Interim Limits for NDMA and NDEA in Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs)

| Drug        | Maximum Daily Dose (mg/day) | Acceptable Intake NDMA (ng/day)* | Acceptable Intake NDMA (ppm)** | Acceptable Intake NDEA (ng/day)* | Acceptable Intake NDEA (ppm)** |
|-------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Valsartan   | 320                         | 96                               | 0.3                            | 26.5                             | 0.083                          |
| Losartan    | 100                         | 96                               | 0.96                           | 26.5                             | 0.27                           |
| Irbesartan  | 300                         | 96                               | 0.32                           | 26.5                             | 0.088                          |
| Azilsartan  | 80                          | 96                               | 1.2                            | 26.5                             | 0.33                           |
| Olmesartan  | 40                          | 96                               | 2.4                            | 26.5                             | 0.66                           |
| Eprosartan  | 800                         | 96                               | 0.12                           | 26.5                             | 0.033                          |
| Candesartan | 32                          | 96                               | 3.0                            | 26.5                             | 0.83                           |
| Telmisartan | 80                          | 96                               | 1.2                            | 26.5                             | 0.33                           |

**Встановлено перехідний період 2 роки під час якого виробники АФІ та готових лікарських засобів зобов'язані розробити і впровадити методики визначення вмісту нітрозамінів, відповідно до меж рекомендованих ЕМА.**

**Після закінчення цього періоду виробники зобов'язані модифікувати виробничий процес таким чином, щоб забезпечити практичну відсутність нітрозамінів у складі лікарських засобів (менше ніж 0,03 ppm).**

Визначення нітрозамінів у складі лікарських засобів є необхідним зі сторони виробників згідно сучасних наукових даних та рекомендацій провідних регуляторних агентств.

В процесі проведення спеціалізованої експертизи необхідно брати до уваги статус СЕР виробників АФІ на сайті Європейського директорату з якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM). У разі подання матеріалів щодо АФІ у вигляді Мастер-файлу лікарського засобу (Drug Master File), виробник повинен навести дані щодо оцінки ризиків та контролю вмісту нітрозамінів у відповідності до загальних вимог керівництва ICH M7 та актуальних рекомендацій ЕМА/FDA.

Позиція щодо відкликання лікарських засобів з ринку стосовно даної проблеми визначається в кожному з випадків національним регулятором.

Інформаційні посилання до повідомлення:

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm>

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm629796.htm>

[https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid_en.pdf)