



Δελτίο Τύπου

Οι εταιρείες αναθεωρούν τη διαδικασία παραγωγής των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σαρτάνες για την αποφυγή παρουσίας παραπροϊόντων νιτροσαμίνης

Οι εταιρείες που παρασκευάζουν φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης γνωστά ως σαρτάνες (επίσης γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II) έχουν κληθεί όπως προβούν σε ανασκόπηση της διαδικασίας παρασκευής έτσι ώστε να μην παράγονται παραπροϊόντα νιτροσαμίνης.

Θα υπάρξει μια μεταβατική περίοδος για τις εταιρείες ώστε να προβούν στις απαραίτητες αλλαγές, κατά την οποία υπάρχουν αυστηρά προσωρινά όρια. Μετά την περίοδο αυτή, οι εταιρείες θα πρέπει να αποδείξουν ότι τα προϊόντα τους που περιέχουν σαρτάνες δεν έχουν μετρήσιμα επίπεδα αυτών των παραπροϊόντων πριν να χρησιμοποιηθούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Αυτές οι εισηγήσεις επακολουθούν την ανασκόπηση της N-νιτροσοδιμεθυλαμίνης (NDMA) και της N-νιτροσοαιθυλαμίνης (NDEA), οι οποίες έχουν καταταχθεί ως πιθανά καρκινογόνα στον άνθρωπο και έχουν εντοπισθεί με μερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνες.

Στη συντριπτική πλειοψηφία αυτών των προϊόντων, τα παραπροϊόντα είτε δεν εντοπίστηκαν, είτε βρέσκονταν σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

Η ανασκόπηση υπολόγισε το υψηλότερο πιθανό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου με αυτά τα παραπροϊόντα και συμπέρανε ότι εάν 100,000 ασθενείς λάμβαναν valsartan της [Zhejiang Huahai](#) (όπου εντοπίστηκαν τα υψηλότερα επίπεδα παραπροϊόντων) καθημερινά για 6 χρόνια στην υψηλότερη δόση, θα εμφανίζονταν 22 επιπρόσθετα περιστατικά καρκίνου λόγω της NDMA κατά τη διάρκεια της ζωής αυτών των 100,000 ασθενών. Η NDEA σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα θα μπορούσε σε οδηγήσει σε 8 επιπρόσθετα περιστατικά στους 100,000 ασθενείς που έπαιρναν τα φάρμακα αυτά στην υψηλότερη δόση για 4 χρόνια.

Οι εκτιμήσεις αυτές έχουν παρεκταθεί από μελέτες σε ζώα και είναι πολύ χαμηλές σε σύγκριση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής στην Ευρωπαϊκή Ένωση (1 σε 2).

Πως εμφανίστηκαν τα παραπροϊόντα στις σαρτάνες

Πριν τον Ιούλιο του 2018, οι NDMA και NDEA δεν συγκαταλέγονταν μεταξύ των παραπροϊόντων που προσδιορίζονταν στις σαρτάνες και συνεπώς, δεν εντοπιζόνταν κατά τους συνήθεις ελέγχους.

Τώρα είναι γνωστό ότι αυτά τα παραπροϊόντα δημιουργούνται κατά την παραγωγή σαρτάνων που περιέχουν συγκεκριμένο δομικό δακτύλιο γνωστό ως τετραζόλη κάτω από ορισμένες συνθήκες και όταν γίνεται χρήση ορισμένων διαλυτών, αντιδραστηρίων και άλλων πρώτων υλών. Επιπρόσθετα, είναι δυνατό ορισμένα παραπροϊόντα να είναι παρόντα σε μερικές σαρτάνες λόγω του ότι οι παρασκευαστές άθελα τους χρησιμοποίησαν επιμολυσμένο εξοπλισμό ή αντιδραστήρια κατά τη διαδικασία παρασκευής.

Οι εταιρείες τώρα πρέπει να λάβουν μέτρα για την αποφυγή της παρουσίας αυτών των παραπροϊόντων και να διεξάγουν εντατικούς ελέγχους στα προϊόντα τους.

Έλεγχοι κατά και μετά τη μεταβατική περίοδο

Ενόσω ο στόχος είναι να μην υπάρχουν μετρήσιμα παραπροϊόντα νιτροσαμίνων στις σαρτάνες, έχουν καθορισθεί ενδιάμεσα όρια για τα NDMA και NDEA σύμφωνα με ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές.

Τα προϊόντα που περιέχουν ένα από τα δύο παραπροϊόντα σε τιμή μεγαλύτερη από το όριο ή προϊόντα που και έχουν και τις δύο νιτροσαμίνες σε οποιοδήποτε επίπεδο, δεν θα επιτρέπονται στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

Τα όρια τα οποία εξάγονται από μελέτες σε ζώα, βασίζονται στη μέγιστη ημερήσια πρόσληψη για κάθε παραπροϊόν: 96.0 νανογραμμάρια (ng) για NDMA και 26.5 νανογραμμάρια (ng) για NDEA. Διαιρώντας αυτά με τη μέγιστη ημερήσια δόση για κάθε δραστική ουσία βρίσκουμε το όριο σε μέρη ανά εκατομμύριο (ppm) (βλ. Πίνακα)

Η μεταβατική περίοδος η οποία θα διαρκέσει 2 χρόνια, θα επιτρέψει στις εταιρείες να προβούν στις απαραίτητες αλλαγές στις διαδικασίες παρασκευής και να εφαρμόσουν συστήματα ελέγχου τα οποία θα εντοπίζουν τις και τις μικρότερες ποσότητες αυτών των παραπροϊόντων.

Μετά τη λήξη της μεταβατικής περιόδου, οι εταιρίες θα πρέπει να αποκλείουν την παρουσία ακόμα και των χαμηλότερων επιπέδων NDEA και NDMA στα προϊόντα τους [$<$ από 0.03 μέρη ανά εκατομμύριο (ppm)]

Πίνακας: Προσωρινά όρια για παραπροϊόντα NDMA και NDEA

Δραστικό συστατικό (μέγιστη ημερήσια δόση)	NDMA		NDEA	
	Μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (ppm)	μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (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

Συνεχιζόμενη διερεύνηση

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) και οι εθνικές αρχές θα συνεχίσουν να διερευνούν την παρουσία παραπροϊόντων νιτροσαμίνης όπως τη Ν-νιτροσοαιθυλοισοπροπυλαμίνη (EIPNA), τη νιτροσοδιισοπροπυλαμίνη (DIPNA) και το Ν-νιτροσο-Ν-μεθυλοαμίνιο βουτυρικό οξύ (NMBA)

Οι αρχές της Ευρωπαϊκής Ένωσης θα λάβουν επίσης, υπόψη την εμπειρία από αυτή την ανασκόπηση με στόχο τη βελτίωση του τρόπου που τα παραπροϊόντα σε φαρμακευτικά προϊόντα εντοπίζονται και αντιμετωπίζονται.

Οι συστάσεις του EMA για τα NDMA και NDEA θα σταλούν τώρα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή για μια νομικά δεσμευτική απόφαση. Μια έκθεση αξιολόγησης με πρόσθετες λεπτομέρειες για την ανασκόπηση θα αναρτηθεί σύντομα στην ιστοσελίδα του EMA.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Υπάρχει ένας πολύ μικρός κίνδυνος οι νιτροσαμίνες σε επίπεδα που βρέθηκαν στο παρελθόν σε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνη να προκαλέσουν καρκίνο σε ανθρώπους.
- Από τότε που για πρώτη φορά αυτά τα παραπροϊόντα εντοπίστηκαν σε μερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνη, οι ρυθμιστικές αρχές στην Ευρωπαϊκή Ένωση εργάζονται για την προστασία της υγείας των ασθενών. Κατόπιν εξετάσεων, μερικά φαρμακευτικά προϊόντα έχουν ανακληθεί από τα φαρμακεία και δεν χρησιμοποιούνται πλέον στην Ευρωπαϊκή Ένωση.
- Ο EMA προβαίνει τώρα σε πρόσθετες ενέργειες για την αποτροπή της παρουσίας αυτών των παραπροϊόντων σε μελλοντικές παρτίδες φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν σαρτάνη.
- Έχει καθοριστεί ένα σύστημα εντατικών ελέγχων ώστε να διασφαλίζεται ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνη είναι αποδεκτά ασφαλή.
- Δεν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνη χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας.
- Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις για το φάρμακο που παίρνετε ή για οποιοδήποτε φάρμακο που πήρατε στο παρελθόν, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Επίσης, μπορείτε να επικοινωνήσετε με τις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες του Υπουργείου Υγείας στα τηλέφωνα 22 608 684/632/618

Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Οι νιτροσαμίνες είναι ισχυρά καρκινογόνα σε ζώα πιθανά καρκινογόνα σε ανθρώπους.
- Αυτά τα παραπροϊόντα μπορούν να δημιουργηθούν κατά την παραγωγή των σαρτάνων που περιέχουν δακτύλιο τετραζόλης κάτω από ορισμένες συνθήκες αντίδρασης ή όταν χρησιμοποιούνται επιμολυσμένα υλικά.
- Για τη NDMA, το καθοριστικό βήμα εμπλέκει τη διμεθυλοαμίνη (DMA) η οποία δημιουργεί το παραπροϊόν στην παρουσία νιτρωδών σε όξινες συνθήκες. Ένα παρόμοιο βήμα που εμπλέκει τη διαιθυλοαμίνη (DEA) έχει συσχετισθεί με την παρουσία NDEA.

- Έχει καθοριστεί ένα σύστημα εντατικών ελέγχων ώστε να διασφαλίζεται ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σαρτάνη είναι αποδεκτά ασφαλή.
- Σε περίπτωση που παραστεί ανάγκη για περαιτέρω ανακλήσεις ή για άλλα μέτρα, οι εθνικές αρχές θα σας ενημερώσουν για τις ενέργειες τις οποίες θα πρέπει να προβείτε.
- Οι παρασκευαστές θα πρέπει τώρα να αναθεωρήσουν τις διαδικασίες παρασκευής ώστε να αποφεύγεται η παρουσία νιτροσαμίνων.

Περισσότερα για τα φάρμακα

Η ανασκόπηση αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan και valsartan, τα οποία ανήκουν σε μία τάξη φαρμάκων που ονομάζονται σαρτάνες (είναι επίσης γνωστά ως ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II.)

Αυτές η σαρτάνες έχουν ένα δομικό δακτύλιο (τετραζόλη) του οποίου η σύνθεση μπορεί δυνητικά να οδηγήσει στη δημιουργία παραπροϊόντων νιτροσαμίνης. Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα αυτής της τάξης που δεν διαθέτουν αυτό το δομικό δακτύλιο όπως τα azilsartan, eprosartan και telmisartan δεν περιλήφθηκαν σε αυτή την ανασκόπηση.

Αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) και αυτών με ορισμένες καρδιακές ή νεφρικές νόσους. Δρουν αποκλείοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II, μιας ορμόνης που συστέλλει τα αιμοφόρα αγγεία και προκαλεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η ανασκόπηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν valsartan ξεκίνησε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στις 5 Ιουλίου 2018 δυνάμει του [άρθρου 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#). Στις 9 Σεπτεμβρίου 2018, η ανασκόπηση επεκτάθηκε και για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν candesartan, irbesartan, losartan και olmesartan.

Η ανασκόπηση διεξάγεται από την Επιτροπή για τα Ανθρώπινα Φάρμακα (CHMP) του EMA η οποία είναι υπεύθυνη για ερωτήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση και που η οποία υιοθετεί τη γνωμοδότηση του EMA. Η γνωμοδότηση της CHMP θα προωθηθεί τώρα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία θα εκδώσει μια τελική νομικά δεσμευτική απόφαση που θα εφαρμόζεται σε όλα τα κράτη μέλη.