



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17. april 2019
EMA/248364/2019 Rev 1

Sartan-lægemidler: Virksomhederne skal gennemgå fremstillingsprocesserne for at undgå tilstedeværelse af nitrosamin-urenheder

EMA anbefalede den 31. januar 2019, at de virksomheder, der fremstiller sartanholdige blodtrykslægemidler (såkaldte angiotensin II-receptor-blokkere), gennemgår deres fremstillingsprocesser, så der ikke dannes nitrosaminurenheder.

Virksomhederne vil have en overgangsperiode til at gennemføre eventuelle nødvendige ændringer, og i denne periode vil der gælde midlertidige strenge grænseværdier for disse urenheder. Efter denne periode skal virksomhederne dokumentere, at deres sartanprodukter ikke har målbare niveauer af urenhederne, før de kan bruges i EU.

Anbefalingerne kommer efter EMA's gennemgang af N-nitrosodimethylamin (NDMA) og N-nitrosodiethylamin (NDEA), der er klassificeret som sandsynlige karcinogener for mennesker (kræftfremkaldende stoffer), og som er konstateret i nogle sartanlægemidler.

For størstedelen af sartanlægemidlers vedkommende blev der enten ikke fundet urenheder, eller de blev fundet i meget små mængder.

Gennemgangen skønnede den højest mulige kræft risiko med disse urenheder. EMA konkluderede, at der ville forekomme 22 ekstra tilfælde af kræft pr. 100.000 patienter som følge af NDMA i løbet af patienternes livstid, hvis de tog den højeste dosis af valsartan fra [Zhejiang Huahai](#) hver dag i 6 år. NDEA i disse lægemidler kan medføre 8 ekstra tilfælde pr. 100.000 patienter, der tager medicinen ved den højeste dosis dagligt i 4 år.¹

Estimerne er ekstrapoleret fra dyrestudier og er meget lave sammenholdt med livstidsrisikoen for kræft i EU (1 ud af 2).

Årsagen til urenhederne i sartaner

Før juni 2018 var NDMA og NDEA ikke blandt de urenheder, der var konstateret i sartanlægemidler, og de blev derfor ikke opdaget ved de rutinemæssige undersøgelser.

Det vides nu, at disse urenheder kan dannes under visse betingelser ved fremstillingen af sartaner, der indeholder en specifik ringstruktur, som kaldes en tetrazolring, og når visse solvenser, reagenser og andre råmaterialer anvendes. Derudover er det muligt, at urenhederne var til stede i nogle sartaner,

¹ De 6 og 4 år henviser til den tid, som NDMA og NDEA menes at være til stede i valsartan fra Zhejiang Huahai.



fordi fremstillerne uforvarende havde anvendt kontamineret udstyr eller reagenser i fremstillingsprocessen.

Virksomhederne skal nu træffe foranstaltninger for at undgå tilstedeværelsen af urenhederne og gennemføre grundige undersøgelser af deres produkter.

Undersøgelser under og efter overgangsperioden

Målet er, at der ikke skal være målbare niveauer af nitrosamin-urenheder i sartaner, men der er fastsat midlertidige grænseværdier for NDMA og NDEA i overensstemmelse med internationale retningslinjer.²

Produkter, der indeholder en af urenhederne i en mængde over disse grænseværdier, og produkter, der indeholder begge nitrosaminer, uanset niveau, er ikke tilladt i EU.

Grænseværdierne er baseret på det maksimale daglige indtag for hver urenhed i dyrestudier: 96,0 nanogram for NDMA og 26,5 nanogram for NDEA. Ved at dividere disse værdier med den maksimale daglige dosis for hvert aktive stof får man grænseværdien i ppm (*parts per million*; se tabel 1).

Overgangsperioden på 2 år vil sætte virksomhederne i stand til at foretage de nødvendige ændringer i deres fremstillingsprocesser og indføre undersøgelser, der kan opdage selv de mindste mængder af disse urenheder.

Efter overgangsperioden skal virksomhederne sikre, at der er endnu lavere niveauer af NDEA eller NDMA i deres produkter (færre end 0,03 ppm).

Table 1. Midlertidige grænseværdier for urenhederne NDMA og NDEA

Aktivt stof (maksimal daglig dosis)	NDMA		NDEA	
	Maksimal dagligt indtag (ng)	Grænseværdi (ppm)	Maksimal dagligt indtag (ng)	Grænseværdi (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

Undersøgelserne fortsætter

EMA og nationale myndigheder vil fortsat undersøge tilstedeværelsen af nitrosaminurenheder i lægemidler, herunder andre urenheder som f.eks. N-nitrosoethylisopropylamin (EIPNA), N-nitrosodiisopropylamin (DIPNA) og N-nitroso-N-methylamino-smørsyre (NMBA).

Myndighederne i EU vil også bruge erfaringen fra denne gennemgang til at forbedre den måde, som urenheder i lægemidler opdages og håndteres på.

² Vejledning fra *International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH): M7(R1)

EMA's anbefalinger vedrørende NDMA og NDEA blev sendt til Europa-Kommissionen, der traf juridisk bindende afgørelser. En vurderingsrapport med yderligere oplysninger om gennemgangen er offentliggjort på EMA's websted.

Information til patienter

- Der er en meget lille risiko for, at nitrosaminurenheder ved de niveauer, der tidligere er fundet i nogle sartanlægemidler, kan medføre kræft hos mennesker.
- Siden urenhederne første gang blev opdaget i nogle sartanlægemidler, har lægemiddelmyndighederne i EU arbejdet for at beskytte patienternes helbred. Efter en række undersøgelser er nogle lægemidler blevet tilbagekaldt fra apoteker og anvendes ikke længere i EU.
- EMA iværksætter nu yderligere handlinger for at forhindre, at disse urenheder forekommer i fremtidige batcher af sartanlægemidler.
- En omfattende undersøgelsesordning er indført for at sikre, at sikkerheden ved brug af sartanlægemidler er acceptabel.
- Du bør ikke holde op med at tage et sartanlægemiddel, før du har talt med lægen.
- Hvis du har spørgsmål om et lægemiddel, som du aktuelt tager, eller som du tidligere har taget, kan du tale med lægen eller apotekspersonalet. Du kan også kontakte [de danske lægemiddelmyndigheder](#).

Information til sundhedspersoner

- Nitrosaminer er potente karcinogener hos dyr og sandsynlige karcinogener hos mennesker.
- Disse urenheder kan dannes under fremstillingen af sartaner, der indeholder en tetrazolring, når visse reaktionsbetingelser er opfyldt, eller når der anvendes kontaminerede materialer.
- Hvad angår NDMA, involverer det centrale fremstillingstrin dimethylamin (DMA), der danner urenheden ved tilstedeværelse af nitriter, typisk under sure betingelser. Et lignende trin – der involverer diethylamin (DEA) – er forbundet med tilstedeværelsen af NDEA.
- En omfattende undersøgelsesordning er indført for at sikre, at sikkerheden ved brug af sartanlægemidler er acceptabel.
- Hvis der er behov for yderligere tilbagekaldelser eller andre foranstaltninger, vil de nationale myndigheder informere dig om, hvad der skal gøres.
- Fremstillerne skal nu gennemgå deres fremstillingsprocesser for at undgå tilstedeværelsen af nitrosaminer.

Yderligere information om lægemidlet

Gennemgangen vedrører candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan og valsartan, der hører til en gruppe lægemidler kaldet sartaner (såkaldte angiotensin II-receptor-blokkere).

Disse sartanlægemidler har en specifik ringstruktur (tetrazol), hvis syntese kan medføre dannelse af nitrosaminurenheder. Andre lægemidler af samme klasse, der ikke har denne ring, som f.eks. azilsartan, eprosartan og telmisartan, var ikke omfattet af gennemgangen.

Disse lægemidler anvendes til at behandle patienter med forhøjet blodtryk (hypertension) og patienter med visse hjerte- eller nyresygdomme. De virker ved at blokere virkningen af angiotensin II, der er et hormon, som indsnævrer blodkarrene og får blodtrykket til at stige.

Yderligere information om proceduren

Gennemgangen af valsartan-lægemidler blev indledt den 5. juli 2018 på anmodning fra Europa-Kommissionen i henhold til [artikel 31 i direktiv 2001/83/EC](#). Den 20. september 2018 blev gennemgangen udvidet til at omfatte lægemidler, der indeholder candesartan, irbesartan, losartan og olmesartan.

Gennemgangen blev foretaget af EMA's udvalg for humanmedicinske lægemidler (CHMP), der har ansvar for spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets udtalelse. CHMP's udtalelse blev sendt til Europa-Kommissionen, der traf juridisk bindende afgørelser med gyldighed i alle EU's medlemsstater for de berørte lægemidler mellem den [2. april](#) og den [17. april 2019](#).