

Φαρμακευτικά σκευάσματα με σαρτάνες: οι εταιρείες να ελέγξουν τις διαδικασίες παραγωγής για να αποφευχθεί παρουσία προσμίξεων νιτροζαμινών

Οι εταιρείες που παράγουν σαρτάνες , φάρμακα για την αρτηριακή πίεση, (επίσης γνωστά και ως ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) απαιτείται να ελέγξουν τις διαδικασίες παρασκευής τους έτσι ώστε να μην παράγονται προσμίξεις νιτροζαμινών.

Οι εταιρείες θα έχουν μία μεταβατική περίοδο για να κάνουν τις τυχόν απαραίτητες αλλαγές, κατά τη διάρκεια της οποίας αυστηροί προσωρινοί περιορισμοί θα επιβληθούν στα όρια αυτών των προσμίξεων. Μετά από αυτή την περίοδο, οι εταιρείες θα πρέπει να αποδείξουν ότι τα προϊόντα τους με σαρτάνες δεν έχουν ποσοτικώς προσδιορίσιμα επίπεδα αυτών των προσμίξεων πριν από τη χρήση τους στην ΕΕ.

Αυτές οι συστάσεις ακολουθούν την επανεξέταση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων της N-νιτροδοδιμεθυλαμίνης (NDMA) και N-νιτροδοδιαιθυλαμίνη (NDEA), οι οποίες κατατάσσονται ως πιθανά καρκινογόνες για τον άνθρωπο (ουσίες οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν καρκίνο) και έχουν ανιχνευθεί σε μερικά σκευάσματα με σαρτάνες.

Για τη συντριπτική πλειονότητα των σκευασμάτων με σαρτάνες, οι προσμίξεις είτε δεν ανευρέθησαν είτε υπήρχαν σε πολύ χαμηλά επίπεδα.

Η επανεξέταση εκτίμησε τον υψηλότερο δυνατό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου με αυτές τις προσμίξεις. Κατέληξε στο συμπέρασμα ότι εάν 100.000 ασθενείς έπαιρναν βαλσαρτάνη από την Zhejiang Huahai (όπου ανιχνεύθηκαν τα υψηλότερα επίπεδα προσμίξεων) κάθε μέρα για 6 χρόνια στην υψηλότερη δόση, τότε θα υπήρχαν 22 επιπλέον περιστατικά καρκίνου εξαιτίας της NDMA κατά τη διάρκεια ζωής αυτών των 100.000 ασθενών. Η παρουσία NDEA σε αυτά τα σκευάσματα θα μπορούσε να οδηγήσει σε 8 επιπλέον περιστατικά καρκίνου στους 100.000 ασθενείς που λαμβάνουν το σκεύασμα στην υψηλότερη δόση καθημερινά για 4 χρόνια.

Οι πιθανότητες έχουν εξαχθεί από μελέτες σε ζώα και είναι πολύ χαμηλές σε σύγκριση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής στην ΕΕ (1 στις 2).

Πώς οι προσμίξεις έφθασαν να είναι παρούσες στις σαρτάνες

Πριν από τον Ιούνιο του 2018, οι ουσίες NDMA και NDEA δεν ήταν ανάμεσα στις προσμίξεις που ταυτοποιούνταν στα σκευάσματα με σαρτάνες και έτσι δεν ανιχνεύονταν από τις συνήθεις δοκιμασίες.

¹ Τα 6 και 4 χρόνια αναφέρονται στη διάρκεια του χρόνου κατά τον οποίο οι ουσίες NDMA και NDEA πιστεύεται ότι είναι παρούσες στο σκεύασμα βαλσαρτάνης από την Zhejiang Huahai.

Είναι επί του παρόντος γνωστό ότι αυτές οι προσμίξεις μπορούν να σχηματιστούν κατά τη διάρκεια της παραγωγής των σαρτανών οι οποίες περιέχουν ένα ειδικό δακτύλιο στη δομή τους ,γνωστό και ως δακτύλιο τετραζόλης, υπό συγκεκριμένες συνθήκες και όταν χρησιμοποιούνται συγκεκριμένοι διαλύτες, αντιδραστήρια και άλλες πρώτες ύλες. Επιπρόσθετα, είναι πιθανό οι προσμίξεις να ήταν παρούσες επειδή οι παρασκευαστές είχαν χρησιμοποιήσει κατά λάθος μολυσμένο εξοπλισμό ή αντιδραστήρια κατά τη διαδικασία παραγωγής.

Οι εταιρείες πρέπει τώρα να λάβουν μέτρα για να αποφευχθεί η παρουσία αυτών των προσμίξεων και να διεξάγουν αυστηρούς ελέγχους στα προϊόντα τους.

Έλεγχοι πριν και μετά από τη μεταβατική περίοδο

Ενώ ο σκοπός είναι να έχουμε μη ποσοτικώς προσδιορίσιμες προσμίξεις νιτροζαμινών σε σκευάσματα σαρτανών , ενδιάμεσα όρια έχουν τεθεί για την NDMA και την NDEA σε συμφωνία με τρέχουσες διεθνείς οδηγίες.

Προϊόντα που περιέχουν είτε πρόσμιξη πάνω από αυτά τα όρια ή προϊόντα που περιέχουν αμφότερες τις νιτροζαμίνες σε οποιοδήποτε επίπεδο δεν θα επιτραπούν στην ΕΕ.

Τα όρια βασίζονται στη μέγιστη ημερήσια πρόσληψη για κάθε πρόσμιξη τα οποία προέρχονται από μελέτες σε ζώα: 96.0 νανογραμμάρια (ng) για την NDMA και 26.5 νανογραμμάρια (ng) για την NDEA. Η διαίρεση αυτών με την μέγιστη ημερήσια δόση για κάθε δραστικό συστατικό δίνει το όριο σε μέρη στο εκατομμύριο (βλέπε Πίνακα 1).

Η μεταβατική περίοδος, η οποία θα διαρκέσει για 2 χρόνια, θα επιτρέψει στις εταιρείες να κάνουν τις απαραίτητες αλλαγές στις διαδικασίες παραγωγής τους και να καθιερώσουν συστήματα δοκιμών ικανά να ανιχνεύουν τις ελάχιστες ποσότητες αυτών των προσμίξεων.

Μετά τη μεταβατική περίοδο, οι εταιρείες θα πρέπει να αποκλείουν την παρουσία ακόμη και των ελαχίστων επιπέδων αυτών των προσμίξεων στα προϊόντα τους (<0.03 μέρη στο εκατομμύριο).

Πίνακας 1. Προσωρινά όρια προσμίξεων NDMA και NDEA

Δραστικό συστατικό (μέγιστη ημερήσια δόση)	NDMA		NDEA	
	Μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (ppm)	Μέγιστη ημερήσια πρόσληψη (ng)	Όριο (ppm)
Καντεσартάνη (32 mg)	96.0	3.000	26.5	0.820
Ιρμπεσαρτάνη (300 mg)	96.0	0.320	26.5	0.088
Λοσαρτάνη (150 mg)	96.0	0.640	26.5	0.177
Ολμεσαρτάνη (40 mg)	96.0	2.400	26.5	0.663
Βαλσαρτάνη (320 mg)	96.0	0.300	26.5	0.082

Συνεχιζόμενη διερεύνηση

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων και οι εθνικές αρχές θα συνεχίσουν να διερευνούν τη παρουσία προσμίξεων νιτροζαμινών σε σκευάσματα, συμπεριλαμβανομένων και άλλων προσμίξεων όπως η Ν-νιτρωδοαιθυλισοπροπυλαμίνη (EIPNA), η Ν-νιτρωδοδιισοπροπυλαμίνη (DIPNA) και το Ν-νιτρωδο-Ν-μεθυλαμινο βουτυρικό οξύ (NMBA).

Οι αρχές στην ΕΕ θα λάβουν επίσης υπόψη τους τα μαθήματα που μπορούν να πάρουν από αυτή την επανεξέταση για να βελτιώσουν τον τρόπο με τον οποίο ταυτοποιούνται και αντιμετωπίζονται οι προσμίξεις.

Οι συστάσεις του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για την NDMA και την NDEA θα σταλούν προς το παρόν στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή για μια νομικά δεσμευτική απόφαση. Μία έκθεση αξιολόγησης με περισσότερες λεπτομέρειες για την επανεξέταση θα δημοσιευθεί σύντομα στον ιστότοπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Υφίσταται χαμηλός κίνδυνος οι προσμίξεις νιτροζαμινών σε επίπεδα που έχουν προηγουμένως βρεθεί σε ορισμένα σκευάσματα με σαρτάνες να προκαλέσουν καρκίνο σε ανθρώπους.
- Από τότε που αυτές οι προσμίξεις βρέθηκαν για πρώτη φορά σε μερικά σκευάσματα με σαρτάνες, οι ρυθμιστικές αρχές στην Ευρωπαϊκή Ένωση εργάζονται

για να προστατέψουν την υγεία των ασθενών. Μετά από ελέγχους, μερικά σκευάσματα έχουν ανακληθεί από τα φαρμακεία και δεν χρησιμοποιούνται πλέον στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

- Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων λαμβάνει επί του παρόντος επιπλέον μέτρα για να αποτρέψει την παρουσία αυτών των προσμίξεων σε μελλοντικές παρτίδες σκευασμάτων με σαρτάνες.
- Μια αυστηρή διαδικασία ελέγχου είναι σε εφαρμογή για να διασφαλιστεί ότι τα σκευάσματα με σαρτάνες είναι με αποδεκτό τρόπο ασφαλή.
- Εάν έχετε οποιαδήποτε απορία για το φάρμακό σας ή οποιοδήποτε φάρμακο λάβατε στο παρελθόν, μιλήστε με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Μπορείτε επίσης να επικοινωνήσετε με την εθνική σας αρχή για τα φάρμακα.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Οι νιτροζαμίνες είναι ισχυρά καρκινογόνα σε ζώα και πιθανά καρκινογόνα σε ανθρώπους.
- Αυτές οι προσμίξεις μπορούν να σχηματιστούν κατά τη διαδικασία παραγωγής των σαρτανών που περιέχουν ένα δακτύλιο τετραζόλης υπό συγκεκριμένες συνθήκες ή όταν χρησιμοποιούνται μολυσμένα υλικά.
- Για την NDMA, το βασικό στάδιο περιλαμβάνει διμεθυλαμίνη (DMA) η οποία σχηματίζει την πρόσμιξη παρουσία νιτρωδών, συνήθως υπό όξινες συνθήκες. Ένα παρόμοιο στάδιο-που περιλαμβάνει τη διαιθυλαμίνη (DEA) – σχετίζεται με την παρουσία της NDEA.
- Ένα αυστηρό πλαίσιο ελέγχων έχει τεθεί για να διασφαλιστεί ότι σκευάσματα με σαρτάνες είναι με αποδεκτό τρόπο ασφαλή.
- Εάν παρουσιαστεί ανάγκη για περαιτέρω ανακλήσεις ή άλλα μέτρα, οι εθνικές αρχές θα σας ενημερώσουν σχετικά με το ποια μέτρα να λάβετε.
- Οι παρασκευαστές θα πρέπει τώρα να επανελέγξουν τις διαδικασίες παρασκευής έτσι ώστε να αποφευχθεί η παρουσία νιτροζαμινών.

Περισσότερα για τα σκευάσματα

Η επανεξέταση αφορά την καντεσαρτάνη, την ιρμπεσαρτάνη, τη λοσαρτάνη και τη βαλσαρτάνη, οι οποίες ανήκουν σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται σαρτάνες (επίσης γνωστές και ως ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II).

Αυτά τα σκευάσματα με σαρτάνες έχουν έναν ειδικό δακτύλιο (τετραζόλης) του οποίου η σύνθεση μπορεί δυνητικά να οδηγήσει στο σχηματισμό προσμίξεων νιτροζαμινών. Άλλα σκευάσματα της κατηγορίας που δεν έχουν αυτό το δακτύλιο, όπως η αζιλοσαρτάνη, η επροσαρτάνη και η τελμισαρτάνη, δεν συμπεριελήφθησαν στην επανεξέταση.

Τα σκευάσματα αυτά χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με υπέρταση (υψηλή αρτηριακή πίεση) και σε εκείνους που πάσχουν από συγκεκριμένες παθήσεις της καρδιάς και των νεφρών. Δρουν εμποδίζοντας τη δράση της αγγειοτενσίνης II, μίας ορμόνης που συμπιέζει τα αιμοφόρα αγγεία και προκαλεί την αύξηση της πίεσης του αίματος.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση των σκευασμάτων με βαλσαρτάνη ξεκίνησε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή στις 5 Ιουλίου 2018 σύμφωνα με το Άρθρο 31 της Οδηγίας 2011/89/ΕΚ. Στις 20 Σεπτεμβρίου 2018, η επανεξέταση επεκτάθηκε ώστε να συμπεριλάβει σκευάσματα τα οποία περιέχουν καντεσαρτάνη, ιρμπεσαρτάνη, λοσαρτάνη και ολμεσαρτάνη.

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, υπεύθυνη για ερωτήματα που αφορούν σκευάσματα ανθρώπινης χρήσης, η οποία υιοθέτησε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα διαβιβαστεί επί του παρόντος στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία τελική νομικά δεσμευτική απόφαση που θα εφαρμοστεί σε όλα τα κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης.