



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

1 Febbraio 2018
EMA/44960/2019

Sartani: le Aziende devono rivedere i processi produttivi per evitare la presenza di impurezze della classe delle nitrosamine

Le Aziende che producono medicinali sartani per il controllo della pressione arteriosa (noti anche come bloccanti del recettore dell'angiotensina II) sono tenuti a rivedere i loro processi produttivi in modo da non produrre impurezze della classe delle nitrosamine.

Alle Aziende sarà concesso un periodo di transizione per apportare tutte le modifiche necessarie, durante il quale si applicheranno limiti provvisori rigorosi per i livelli di queste impurezze. Dopo questo periodo, le Aziende dovranno dimostrare che i loro sartani non presentano livelli quantificabili di queste impurezze prima di poter essere utilizzati nell'UE.

Queste raccomandazioni seguono la revisione EMA di N-nitrosodimetilammina (NDMA) e N nitrosodietilammina (NDEA), che sono classificate come probabili cancerogeni nell'uomo (sostanze che potrebbero causare il cancro) e sono state rilevate in alcuni sartani.

Per la stragrande maggioranza dei sartani, le impurezze non sono state trovate o erano presenti a livelli molto bassi.

La revisione ha stimato il più alto rischio di cancro possibile con queste impurezze. Ha concluso che se 100.000 pazienti hanno assunto valsartan prodotto da [Zhejiang Huahai](#) (dove sono stati trovati i più alti livelli di impurezze) ogni giorno per 6 anni alla massima dose, potrebbero esserci 22 casi extra di cancro a causa dell'NDMA durante la vita di quei 100.000 pazienti. L'NDEA in questi medicinali potrebbe portare a 8 casi extra in 100.000 pazienti che assumono il medicinale alla dose più alta ogni giorno per 4 anni.¹

Le stime sono state estrapolate da studi su animali e sono molto basse rispetto al rischio di sviluppare cancro nell'arco della vita nell'UE (1 su 2).

In che modo le impurezze sono state riscontrate nei Sartani

Prima di giugno 2018, NDMA e NDEA non erano tra le impurezze identificate per i sartani e pertanto non erano state rilevate da test di routine.

¹ I 6 e 4 anni si riferiscono alla durata di tempo in cui NDMA e NDEA si è ritenuto siano stati presenti in valsartan prodotto da Zhejiang Huahai



È ora noto che queste impurezze possono formarsi in determinate condizioni durante la produzione di sartani che contengono una specifica struttura ad anello nota come anello tetrazolico e quando vengono utilizzati determinati solventi, reagenti e altre materie prime. Inoltre, è possibile che le impurezze fossero presenti in alcuni sartani perché i produttori avevano inavvertitamente usato nel processo di produzione attrezzature o reagenti contaminati.

Le Aziende devono ora adottare misure per evitare la presenza di queste impurezze e condurre test rigorosi sui loro prodotti.

Test durante e dopo il periodo di transizione

Mentre l'obiettivo è di non avere impurezze quantificabili di nitrosamine nei sartani, sono stati stabiliti limiti intermedi per NDMA e NDEA in linea con le attuali linee guida internazionali.²

I prodotti contenenti impurezze oltre questi limiti o prodotti contenenti entrambe le nitrosamine a qualsiasi livello non saranno ammessi nell'UE.

I limiti si basano sull'assunzione giornaliera massima per ciascuna impurezza derivata da studi su animali: 96,0 nanogrammi per NDMA e 26,5 nanogrammi per NDEA. Dividendo questi per dose massima giornaliera per ogni principio attivo si ottiene il limite in parti per milione (vedi Tabella 1).

Il periodo di transizione, che durerà per 2 anni, consentirà alle aziende di apportare le modifiche necessarie ai loro processi produttivi e di mettere in atto regimi di test in grado di rilevare la più piccola quantità di queste impurezze.

Dopo il periodo di transizione, le Aziende devono escludere la presenza di livelli ancora inferiori di NDEA o NDMA nei loro prodotti (<0,03 parti per milione).

Table 1. Limiti provvisori per le impurezze NDMA e NDEA

| Sostanza attiva (massima dose giornaliera) | NDMA | | NDEA | |
|---|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
| | Assunzione giornaliera massima (ng) | Limiti (ppm) | Assunzione giornaliera massima (ng) | Limiti (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 |

L'investigazione continua

L'EMA e le Autorità Nazionali continueranno a studiare la presenza di impurezze della classe delle nitrosamine nei medicinali, comprese altre impurezze come la N-nitrosoetilisopropilammina (EIPNA), la N-nitrosodisopropilammina (DIPNA) e l'acido N-nitroso-N-metilammino butirrico (NMBA).

Le Autorità dell'UE prenderanno in considerazione anche gli insegnamenti che derivano da questa revisione per migliorare il modo in cui le impurezze nei medicinali sono identificate e gestite.

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

Le raccomandazioni dell' EMA per NDMA e NDEA saranno ora inviate alla Commissione Europea per una decisione legalmente vincolante. Una relazione di valutazione con ulteriori dettagli sulla revisione sarà pubblicata a breve sul sito web dell'EMA.

Informazioni per i pazienti

- Esiste un rischio molto basso che le impurezze della classe delle nitrosamine ai livelli precedentemente rilevati in alcuni sartani possano causare il cancro negli esseri umani.
- Da quando queste impurezze sono state osservate per la prima volta in alcuni sartani, le Autorità Regolatorie dell'UE hanno lavorato per proteggere la salute dei pazienti. A seguito di test, alcuni medicinali sono stati ritirati dalle farmacie e non sono più utilizzati nell'UE.
- L'EMA sta ora intraprendendo ulteriori azioni per impedire che queste impurezze siano presenti nelle future partite di sartani.
- È in atto un rigoroso regime di test per garantire che i Sartani siano accettabilmente sicuri
- Non si deve interrompere l'assunzione di qualsiasi medicinale a base di sartani senza aver parlato con il medico.
- In caso di domande sul medicinale o sui medicinali che ha assunto in passato, si rivolga al medico o al farmacista. Può anche contattare la sua [Autorità regolatoria nazionale](#).

Informazioni per gli Operatori Sanitari

- Le nitrosammine sono potenti cancerogeni negli animali e probabili sostanze cancerogene nell'uomo.
- Queste impurezze possono formarsi durante la produzione di sartani contenenti un anello tetrazolico quando si verificano determinate condizioni di reazione o quando si utilizzano materiali contaminati.
- Per NDMA, la fase chiave coinvolge la dimetilammina (DMA) che forma l'impurezza in presenza di nitriti, solitamente in condizioni acide. Uno step simile - che coinvolge la dietilammina (DEA) - è legato alla presenza di NDEA.
- È in atto un rigoroso regime di test per garantire che i medicinali Sartani siano accettabilmente sicuri.
- Se sono necessari ulteriori richiami o altre misure, le Autorità Nazionali informeranno in merito alle azioni da intraprendere.
- I produttori devono ora rivedere i loro processi di produzione per evitare la presenza di nitrosammine.

Maggiori informazioni sui medicinali

La revisione riguarda candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan, che appartengono a una classe di medicinali chiamati Sartani (noti anche come antagonisti del recettore dell'angiotensina II).

Questi sartani hanno una specifica struttura ad anello (tetrazolo) la cui sintesi potrebbe potenzialmente portare alla formazione di impurezze di nitrosamina. Altri medicinali della classe che non hanno questo anello, come azilsartan, eprosartan e telmisartan, non sono stati inclusi nella revisione.

Questi medicinali sono usati per trattare pazienti con ipertensione (pressione alta) e quelli con determinate malattie cardiache o renali. Funzionano bloccando l'azione dell'angiotensina II, un ormone che costringe i vasi sanguigni e fa aumentare la pressione sanguigna.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali è stata avviata dalla Commissione europea il 5 luglio 2018 ai sensi [Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC](#). Il 20 settembre 2018 il riesame è stato esteso ai medicinali contenenti candesartan, irbesartan, losartan e olmesartan.

Il riesame è stato condotto dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA, responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP verrà ora trasmesso alla Commissione europea, che emetterà una decisione finale giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.