



18 octobre 2018, Strasbourg, France

Le point sur l'examen des demandes de CEP couvrant les sartans et sur la disponibilité des méthodes de contrôle des nitrosamines

Après la détection de N-nitrosodiméthylamine (NDMA) dans le valsartan fin juin, l'EDQM a passé en revue l'intégralité des informations sur la fabrication figurant dans chaque demande de certificat de conformité (CEP) couvrant le valsartan et d'autres substances actives de structure apparentée. L'EDQM a contacté les fabricants de valsartan et d'autres sartans détenteurs de CEP dont les substances risquaient d'être contaminées par des nitrosamines, notamment la NDMA et la NDEA (N-nitrosodiéthylamine), deux contaminants classés comme probablement cancérogènes pour l'homme.

Après avoir pris des mesures relatives aux substances exposées à un risque élevé de contamination, l'EDQM a continué d'évaluer les données communiquées par tous les fabricants concernés et de s'assurer de la mise en place de contrôles adaptés. Le degré de priorité accordé à l'évaluation des données reçues est déterminé en fonction du risque. Une fois confirmée l'absence de risque de contamination (si nécessaire, après demande d'informations complémentaires), l'EDQM émet un courrier confirmant que l'examen de la demande de CEP est terminé ou délivre un CEP révisé.

La NDMA et la NDEA ont été détectées dans le valsartan fabriqué par Zhejiang Huahai Pharmaceutical, dont le CEP a été suspendu en juillet 2018 (dès que l'EDQM a été informé de la présence de NDMA dans la substance), mettant de ce fait un terme au renvoi à ce certificat dans les autorisations de mise sur le marché des médicaments en Europe et dans les pays acceptant les CEP et, par conséquent, interdisant l'utilisation de cette source de valsartan dans les médicaments apparentés.

Une inspection menée conjointement par les autorités de l'UE et par l'EDQM, en septembre 2018, a permis de mettre au jour le non-respect, par Zhejiang Huahai Pharmaceutical, des bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour le valsartan sur son site de Chuannan à Linhai, en Chine. Plusieurs défaillances ont été identifiées, notamment dans la manière dont le fabricant recherchait la présence de NDMA et de NDEA dans son valsartan. Une déclaration de non-conformité de la fabrication du valsartan a depuis été publiée sur [EudraGMDP](#). Zhejiang Huahai Pharmaceutical fabrique également des intermédiaires du valsartan, que l'entreprise fournit à d'autres fabricants. En raison de la non-conformité aux BPF, les intermédiaires de fabrication produits par Zhejiang Huahai Pharmaceutical ne peuvent plus être utilisés pour fabriquer du valsartan. Par conséquent, l'EDQM a révisé quatre CEP couvrant le valsartan afin de supprimer la référence à ce site de fabrication.

De faibles taux de NDEA ont été détectés dans le losartan fabriqué par Hetero Labs. D'après les données disponibles, ces taux restent inférieurs aux quantités actuellement acceptables établies pour cette impureté. D'autres examens sont en cours afin de déterminer l'ampleur de la contamination.

De faibles taux de NDEA ont également été décelés dans l'irbésartan fabriqué par Aurobindo Pharma Limited, avec des taux dépassant les quantités acceptables dans certains lots. Par conséquent, le CEP est suspendu depuis le 8 octobre 2018, et ce, jusqu'à la mise en place d'actions correctives par le fabricant et vérification par l'EDQM.

L'EDQM coordonne un programme d'échantillonnage et de contrôle des médicaments contenant des sartans fondé sur les risques et mis en œuvre par le réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL). Dans le cadre de ce programme, le réseau met au point des méthodes de détection des contaminants ci-dessus dans les substances pharmaceutiques et les médicaments.

Outre les trois méthodes de dosage de la NDMA déjà publiées, le réseau OMCL a récemment accentué ses efforts afin de développer des méthodes de contrôle spécifique de la NDEA dans les



sartans. La première méthode de dosage simultané de la NDMA et de la NDEA dans les comprimés de sartans, développée et validée pour les comprimés de valsartan, a été publiée par l'OMCL allemand (CVUA, Karlsruhe). Elle est basée sur une CLHUP-APCI-SM/SM et permet de doser simultanément ces deux contaminants. Pour en savoir plus sur cette nouvelle méthode, cliquez [ici](#).

L'EDQM poursuit sa collaboration étroite avec l'Agence européenne des médicaments (EMA), les autorités nationales et d'autres partenaires internationaux, afin de partager des données, d'éviter les doublons et veiller à ce que les patients soient protégés de tout risque de contamination.

Contact : Caroline Larsen Le Tarnec, Division Relations publiques, EDQM, Conseil de l'Europe

Tél. : +33 (0) 3 88 41 28 15 — E-mail : caroline.letarnec@edqm.eu

Note à l'intention des rédacteurs. Des informations complémentaires sont disponibles sur le site internet : <https://www.edqm.eu/>

L'EDQM joue un rôle moteur en matière de protection de la santé publique, grâce aux normes qu'elle contribue à élaborer et mettre en œuvre et dont elle surveille l'application, afin d'assurer la qualité, la sûreté et le bon usage des médicaments. Les normes qu'elle élabore sont des références scientifiques reconnues dans le monde entier. La Pharmacopée Européenne est juridiquement contraignante dans les États qui en sont membres¹. L'EDQM développe également des lignes directrices et des normes dans les domaines de la transfusion sanguine, de la transplantation d'organes et de la protection de la santé des consommateurs.

¹La [Commission européenne de Pharmacopée](#) compte 39 membres : *Allemagne, Autriche, Belgique, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, Chypre, Croatie, Danemark, Espagne, Estonie, Finlande, France, Grèce, Hongrie, Irlande, Islande, Italie, Lettonie, « L'ex-République yougoslave de Macédoine », Lituanie, Luxembourg, Malte, Monténégro, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République de Moldova, République slovaque, République tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Serbie, Slovénie, Suède, Suisse, Turquie, Ukraine, Union européenne.*

Organisation politique fondée en 1949, le Conseil de l'Europe veille au renforcement de la démocratie et des droits de l'homme à l'échelle du continent. Il élabore des réponses communes aux défis sociaux, culturels ou juridiques posés à ses 47 États membres.