

## Questions/Réponses

### SARTANS (valsartan, irbésartan) : information sur les rappels de lots

#### Les sartans et le défaut de qualité

1. A quoi sert le valsartan, l'irbésartan ?
2. Quels sont les défauts de qualité constatés pour certains médicaments appartenant à la classe des sartans (valsartan, irbésartan) ?
3. Qu'est-ce qu'une substance active ?
4. Que sont la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) ? Qu'est-ce que l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA) ?
5. Comment ces impuretés se sont retrouvées dans la substance active ?
6. Quelles mesures ont été prises ?
7. Combien de médicaments sont concernés par ces défauts de qualité ?
8. D'autres médicaments de la classe des sartans sont-ils concernés par la présence de ces impuretés ?

#### En pratique

9. Je suis traité par un médicament contenant du valsartan ou de l'irbésartan, que dois-je faire ?
10. Est-il possible d'échanger ma boîte concernée par le défaut de qualité par une autre boîte non concernée auprès de ma pharmacie ?
11. Si je suis actuellement traité par valsartan ou irbésartan, y a-t-il un risque de ne plus pouvoir bénéficier d'un traitement ?
12. Je suis actuellement traité par valsartan, y a-t-il un risque à changer de traitement ?
13. Quels sont les risques liés à ce défaut de qualité pour la santé ?

#### Informations complémentaires

14. Ce défaut de qualité est-il lié au fait que ce sont des médicaments génériques ?
15. Comment sont contrôlés les sites de fabrication de médicaments, notamment à l'étranger ?
16. Quel est le rôle de l'ANSM ?

---

### Les sartans et le défaut de qualité

#### 1. A quoi sert le valsartan, l'irbésartan ?

Le valsartan est une substance active utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque et en post infarctus du myocarde récent.

L'irbésartan est une substance active utilisée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle ou pour protéger les reins des patients ayant une élévation de la pression artérielle, un diabète de type 2 et ayant une preuve biologique d'altération de la fonction rénale.

Ces deux substances actives appartiennent à une classe de médicaments appelée les sartans. Ce sont des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Le mode d'action des sartans entraîne un relâchement des vaisseaux sanguins et une diminution de la pression artérielle.

#### 2. Quel sont les défauts de qualité qui ont été constatés pour certains médicaments appartenant à la classe des sartans (valsartan, irbésartan) ?

La présence d'impuretés a été identifiée dans certains médicaments appartenant à la classe des sartans (valsartan, irbésartan) commercialisés au niveau mondial. On parle de défauts de qualité lorsque des impuretés sont retrouvées dans l'un des éléments qui entre dans la composition d'un médicament.

C'est au cours d'analyses conduites sur la substance active valsartan (substance responsable de l'action du médicament) que de la NDMA (N-nitrosodiméthylamine) et de la NDEA (N-nitrosodiéthylamine) ont été retrouvées. Les analyses ont ensuite été élargies à 4 autres sartans : l'irbesartan, le candesartan, le losartan et l'olmesartan, ces substances ayant la particularité d'être fabriquées selon un procédé similaire à celui du valsartan.

La présence de ces impuretés, non prévisible, n'avait pas été détectée lors des contrôles de routine réalisés par les fabricants. Des investigations se poursuivent pour déterminer la teneur de ces impuretés qui pourrait également se retrouver dans les comprimés.

Ces investigations sont assurées par les autorités sanitaires françaises et européennes.

### **3. Qu'est-ce qu'une substance active ?**

Il s'agit de la substance (molécule) présente dans le médicament qui lui confère ses propriétés thérapeutiques, diagnostiques ou préventives. Dans un médicament, la substance active est généralement associée à des substances inactives pharmacologiquement (excipients) permettant d'assurer sa mise en forme pharmaceutique, sa stabilité ou sa diffusion dans l'organisme.

### **4. Que sont la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA) ? Qu'est-ce que l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA) ?**

La N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et la N-nitrosodiéthylamine (NDEA), appartiennent à la classe des nitrosamines et sont classées par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme probablement cancérogènes chez l'homme.

Les nitrosamines sont des substances liquides et solubles dans l'eau, elles peuvent être retrouvées dans l'environnement (aliments, ainsi que, dans une moindre mesure, dans l'eau et l'air).

Des investigations récentes ont permis de mettre en évidence la présence de NDEA et/ou de NDMA dans la substance active de certains médicaments de la classe des sartans (valsartan, irbesartan). Des investigations se poursuivent pour déterminer la teneur de ces impuretés qui pourrait également se retrouver dans les comprimés.

A noter également qu'une autre nitrosamine probablement cancérogène pour l'homme, l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA) a également été détectée par la FDA. A ce jour, elle ne concerne en France qu'un seul lot de la spécialité losartan 50 mg Accord qui a fait l'objet d'un rappel le 21 mars 2019.

Des teneurs limites acceptables en NDMA et en NDEA ont été déterminées par des experts en toxicologie de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour garantir la qualité du médicament. Elles ont été calculées à partir d'essais effectués sur des animaux.

La NDMA et la NDEA étant cancérogènes, une approche spécifique pour chacune de ces deux nitrosamines a été adoptée afin que les apports journaliers avec ces composés soient acceptables pour que l'excès de risque de cancer engendré ne dépasse pas plus de 1 cas sur 100 000. Ceci correspond donc à 0,3 ppm pour le NDMA et 0,08 ppm pour le NDEA, pour une posologie journalière maximale de 320 mg de valsartan.

Concernant l'irbesartan, ceci correspond à 0,32 ppm pour le NDMA et 0,088 ppm pour le NDEA, pour une posologie journalière maximale de 300 mg.

Pour rappel, le risque global de cancer, dans l'Union Européenne est de 1 sur 3.

En France, 400 000 nouveaux cas de cancer sont rapportés chaque année (toutes causes confondues).

### **5. Comment ces impuretés se sont retrouvées dans la substance active ?**

Des investigations sont en cours. Selon les éléments disponibles à ce jour, des modifications apportées au procédé de fabrication seraient susceptibles d'avoir entraîné la formation de la NDMA et de la NDEA comme sous-produit de la réaction.

### **6. Quelles mesures ont été prises ?**

Dès l'identification de la présence de NDMA et de NDEA (impuretés) la fabrication des substances actives valsartan et irbesartan concernées a été arrêtée.

À titre de précaution, les lots de médicaments produits à partir des substances actives valsartan ou irbésartan concernées par ce défaut de qualité ne sont plus commercialisés en France.

Ces actions ont été décidées en concertation avec l'ensemble des États membres de l'Union Européenne.

Les médecins et les pharmaciens ont été régulièrement informés dès le mois de juillet 2018.

Un numéro vert **0.800.97.14.03** a été mis en place par l'ANSM afin de répondre aux interrogations des patients et de leur entourage.

Par ailleurs, il a été décidé, au niveau européen, que des contrôles en NDEA et NDMA seraient conduits par les fabricants à compter du 1er janvier 2019 directement sur les matières premières avant toute mise en production des médicaments à base de sartans. Ce contrôle, en amont de la fabrication, est une vérification pour garantir la qualité des médicaments.

### **7. Combien de médicaments sont concernés par le défaut de qualité ?**

On estime aujourd'hui qu'environ 60 à 70 % des médicaments à base de valsartan (seul ou associé à d'autres molécules : l'hydrochlorothiazide ou l'amlodipine) et que moins de 5% des médicaments à base d'irbésartan commercialisés en France seraient impactés par ce défaut.

### **Voir la liste des médicaments concernés par le défaut de qualité**

### **8. D'autres médicaments de la classe des sartans sont-ils concernés par la présence de ces impuretés ?**

L'agence européenne des médicaments (EMA) a étendu la recherche de la présence de ces impuretés à d'autres substances actives appartenant à la classe des sartans. Les analyses entreprises au niveau européen ont été élargies en particulier à 4 autres sartans : le candesartan, l'irbesartan, le losartan et l'olmesartan. Ces substances ont la particularité d'être fabriquées selon un procédé de synthèse similaire à celui du valsartan.

Ainsi, depuis juillet 2018, dès lors que les contrôles révèlent la présence de NDMA ou de NDEA dans ces médicaments à des teneurs supérieures aux limites acceptables, des rappels de lots sont réalisés dans les pays commercialisant les spécialités concernées.

En France, plusieurs rappels ont été organisés, en juillet, août, septembre, novembre et décembre 2018 sur des médicaments contenant du valsartan, et 1 rappel a été organisé en janvier 2019 sur des médicaments contenant de l'irbésartan.

A noter qu'un autre rappel a été effectué le 21 mars 2019 suite à la découverte d'une autre nitrosamine, l'acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA). Un seul lot de la spécialité losartan 50 mg Accord est concerné.

Des investigations complémentaires sont en cours au niveau européen. Les informations seront actualisées et mises à disposition sur le site Internet de l'ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)) dès que de nouveaux éléments seront disponibles.

### **Voir les informations sur la disponibilité des médicaments à base de valsartan et autres sartans en France**

## **En pratique**

### **9. Je suis traité par un médicament contenant du valsartan ou de l'irbésartan, que dois-je faire ?**

Vous ne devez en aucun cas arrêter votre traitement de vous-même.

Ce défaut de qualité n'induit pas de risque aigu pour votre santé en revanche, le risque pour la santé d'un arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques).

C'est pour cette raison que vous ne devez, en aucun cas, arrêter de vous-même votre traitement.

**Pour valsartan :** Rapprochez-vous de votre médecin qui adaptera votre traitement. A défaut d'une consultation, le pharmacien pourra vous délivrer un autre médicament après échange avec votre médecin.

**Pour irbésartan** : Le pharmacien vous remettra une boîte d'irbésartan non concernée.

#### 10. Est-il possible d'échanger ma boîte concernée par le défaut de qualité par une autre boîte, non concernée, auprès de ma pharmacie ?

**Pour valsartan** : compte tenu de l'importance du rappel effectué en novembre 2018, il reste une très faible quantité de valsartan disponible en pharmacies. Cette situation ne permet pas l'échange de votre boîte de valsartan. Dans ce contexte, il est vivement demandé aux médecins d'appliquer strictement les recommandations permettant de préserver la prise en charge des patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives au valsartan :

- a) Patients souffrant d'insuffisance cardiaque et non contrôlés par candesartan ou losartan
- b) Patients en traitement du post-infarctus du myocarde
- c) Patients atteints d'hypertension artérielle équilibrés, traités en polythérapie (thérapie associant du valsartan à d'autres classes comme les IEC, les bêtabloquants et/ou les diurétiques)

Pour les patients prioritaires la mention « traitement indispensable pour ce patient » doit figurer sur l'ordonnance. Si vous n'entrez pas dans ces catégories prioritaires, votre médecin devra envisager avec vous un autre traitement au regard des [recommandations de la Haute autorité de santé](#) (HAS).

**Pour irbésartan** : le rappel de lots mis en œuvre en janvier 2019 concerne moins de 5% des médicaments à base d'irbesartan commercialisés en France. Par conséquent, d'autres médicaments à base d'irbesartan commercialisés par d'autres laboratoires sont disponibles. Le pharmacien pourra donc vous remettre une boîte d'irbésartan non concernée par le défaut de qualité.

#### 11. Si je suis actuellement traité par valsartan ou irbésartan, y a-t-il un risque de ne plus pouvoir bénéficier d'un traitement ?

**Pour le valsartan** : compte tenu de l'importance du rappel effectué en novembre 2018, il reste une très faible quantité de spécialités disponibles en pharmacies. Cette situation ne permet pas l'échange de votre boîte de valsartan. En revanche des alternatives, autres que le valsartan, sont disponibles en pharmacies. Elles sont nombreuses et permettent la prise en charge efficace de tous les patients.

Si vous êtes actuellement traité par valsartan vous devez consulter votre médecin qui décidera de la conduite à tenir pour un changement de traitement.

Dans l'attente de cette consultation vous ne devez en aucun cas interrompre votre traitement par valsartan.

Si votre pharmacie ne dispose pas de boîtes de médicament à base de valsartan non concernées par la présence d'une impureté, le pharmacien prendra contact avec votre médecin qui décidera de la conduite à tenir pour un changement de traitement.

L'ANSM a averti les laboratoires commercialisant les alternatives au valsartan de la situation afin qu'ils assurent un approvisionnement suffisant pour couvrir les besoins des patients français.

L'ANSM publie une information actualisée mensuellement sur la couverture prévisionnelle en France des besoins en valsartan et autres sartans pour renseigner les professionnels de santé et les patients sur la disponibilité de ces médicaments.

[https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Disponibilite-des-medicaments-a-base-de-valsartan-et-autres-sartans-en-France/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valsartan/Disponibilite-des-medicaments-a-base-de-valsartan-et-autres-sartans-en-France/(offset)/1)

**Pour irbésartan** : le rappel de lots mis en œuvre en janvier 2019 concerne moins de 5% des médicaments à base d'irbesartan commercialisés en France. Par conséquent, d'autres médicaments à base d'irbesartan commercialisés par d'autres laboratoires sont disponibles. Le pharmacien pourra donc vous remettre une boîte d'irbésartan non concernée par le défaut de qualité.

#### 12. Je suis actuellement traité par valsartan, y a-t-il un risque à changer de traitement ?

**Pour valsartan** : dans un contexte de rupture de stock des médicaments à base de valsartan, votre médecin va être amené à vous prescrire un autre traitement. Il existe de nombreux médicaments équivalents au valsartan. Votre médecin vous proposera l'alternative au valsartan qui correspond le mieux à votre maladie,

et ce, conformément aux recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) et de la Société française d'hypertension artérielle (SFHTA)

Vous devez suivre strictement les conseils de votre médecin, notamment la dose prescrite et la fréquence des prises. Tous les médicaments peuvent avoir des effets indésirables. En cas d'effets indésirables, vous devez le signaler à votre médecin dans les plus brefs délais sans arrêter votre traitement.

### **13. Quels sont les risques liés à ce défaut de qualité pour la santé ?**

Le défaut de qualité de valsartan et d'irbésartan n'induit pas de risque aigu pour la santé. Il en est de même pour le défaut de qualité concernant un seul lot de Losartan Accord 50 mg avec la détection de la NMBA.

En revanche, le risque pour la santé des patients d'un arrêt brutal d'un tel traitement est réel (poussées hypertensives, décompensations cardiaques, accidents neurologiques). Vous ne devez en aucun cas arrêter de vous-même votre traitement. En cas de doute, vous devez vous rapprocher de votre pharmacien ou de votre médecin.

Un processus complet d'évaluation des risques cliniques est maintenu au niveau national et européen.

## **Informations complémentaires**

### **14. Ce défaut de qualité est-il lié au fait que ce sont des médicaments génériques ?**

Non. Le défaut de qualité est potentiellement lié au changement du procédé de fabrication de la substance active, décidé par le fabricant. D'un point de vue général, un défaut de qualité peut concerner les substances actives entrant indifféremment dans la composition des médicaments génériques comme dans celle des médicaments d'origine. Ainsi, certains médicaments génériques à base de valsartan ou d'irbésartan non concernés par le défaut de qualité ne sont pas concernés et restent disponibles en pharmacie.

### **15. Comment sont contrôlés les sites de fabrication de substances actives et de médicaments, notamment à l'étranger ?**

Les fabricants de substances actives et de médicaments sont régulièrement inspectés, en Europe comme dans le reste du monde. Quel que soit leur lieu de fabrication, les médicaments (génériques ou princeps) doivent être fabriqués en respectant les mêmes référentiels européens de bonnes pratiques de fabrication (BPF).

S'agissant des matières premières fabriquées en dehors de l'Union européenne, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ainsi que ses homologues des agences européennes et internationales veillent à coordonner leurs actions d'inspection pour s'assurer de la conformité aux bonnes pratiques.

Ainsi, depuis 2008, un programme d'inspection coordonné des fabricants de substances actives en pays tiers associant des agences sanitaires européennes (dont l'ANSM), l'EMA (Agence européenne des médicaments), le TGA (Australie), l'US FDA (États-Unis) et l'EDQM (Direction européenne de la qualité du médicament et soins de santé) est en place. En juin 2016, près de 1 000 sites en dehors de l'Union européenne avaient été inspectés dans ce cadre.

D'une manière générale, les inspections des sites de fabrication de substances actives portent sur la vérification des conditions de fabrication, de distribution et d'importation. Le contrôle d'échantillons prélevés lors de ces inspections n'est pas systématique et n'est réalisé que lorsque nécessaire, par exemple lorsqu'un signal de sécurité est mis en évidence.

A noter cependant que des analyses régulières sur des échantillons sont réalisées par les laboratoires officiels de contrôles des autorités compétentes (OMCLs) dans le cadre de programmes de contrôles annuels ou sont réalisés en urgence en cas de suspicion de défauts de qualité. C'est ce qui est actuellement réalisé dans le cadre de ce défaut de qualité de valsartan.

En outre, l'inspection permet d'établir un degré de confiance dans la qualité des pratiques des industriels qui restent en premier chef responsables de leurs pratiques et de la qualité et de la sécurité des produits de santé

qu'ils mettent sur le marché, y compris en ce qui concerne les matières premières entrant dans leur composition. A cette fin, les laboratoires pharmaceutiques sont tenus de réaliser des contrôles sur les lots de matières premières et au-delà, de mettre en place un programme d'audit des fabricants avec lesquels ils collaborent.

#### **16. Quel est le rôle de l'ANSM ?**

L'ANSM participe au processus de prise de décision dans le cadre de l'évaluation menée par l'EMA. En lien avec les ordres et syndicats professionnel ainsi que les sociétés savantes, elle a diffusé des informations aux professionnels de santé concernés pour leur décrire les mesures à prendre.

Un numéro **vert 0.800.97.14.03** a également été ouvert pour les patients afin de répondre à toutes leurs questions sur ce défaut qualité.

L'ANSM s'assure par ailleurs de la mise en œuvre des moyens nécessaires par les laboratoires commercialisant des sartans ou leurs alternatives pour assurer un approvisionnement suffisant afin de couvrir les besoins des patients français.