



การประชุมชี้แจง เรื่อง การเรียกเก็บค่านยา IRBESARTAN ที่พบการปนเปื้อน AZBT

24 ตุลาคม 2566

.....



Contents

.....

- 1 ที่มาของการเรียกเก็บค่านยา Irbesartan
- 2 ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบ
- 3 การสื่อสารกับประชาชน
- 4 สาร AZBT คืออะไร มีอันตรายหรือไม่?
- 5 มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

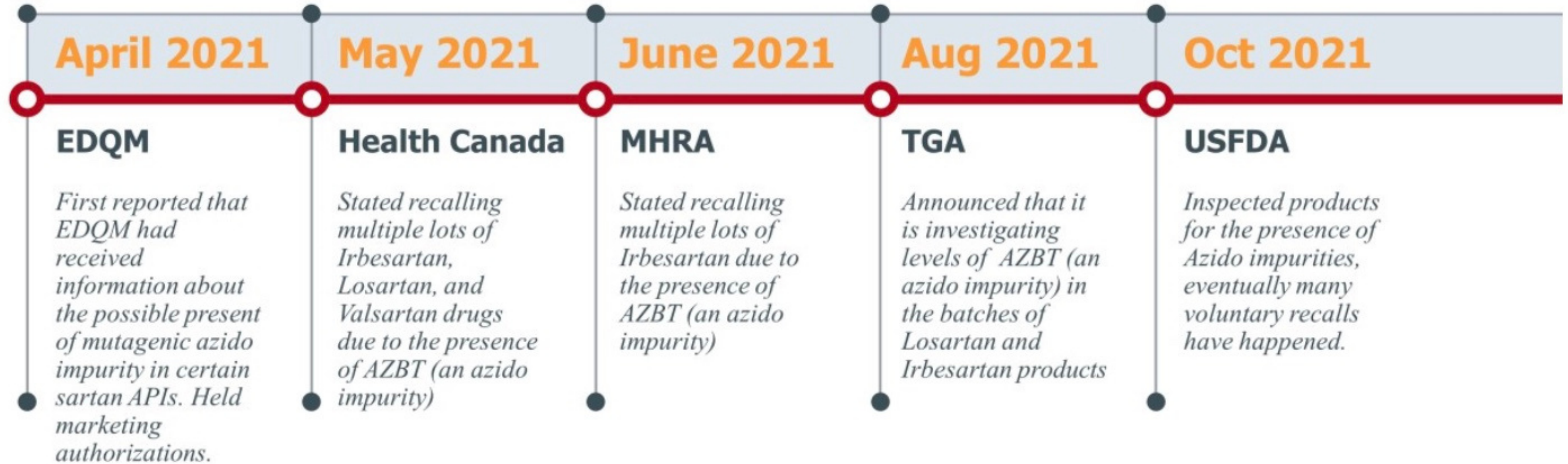
.....





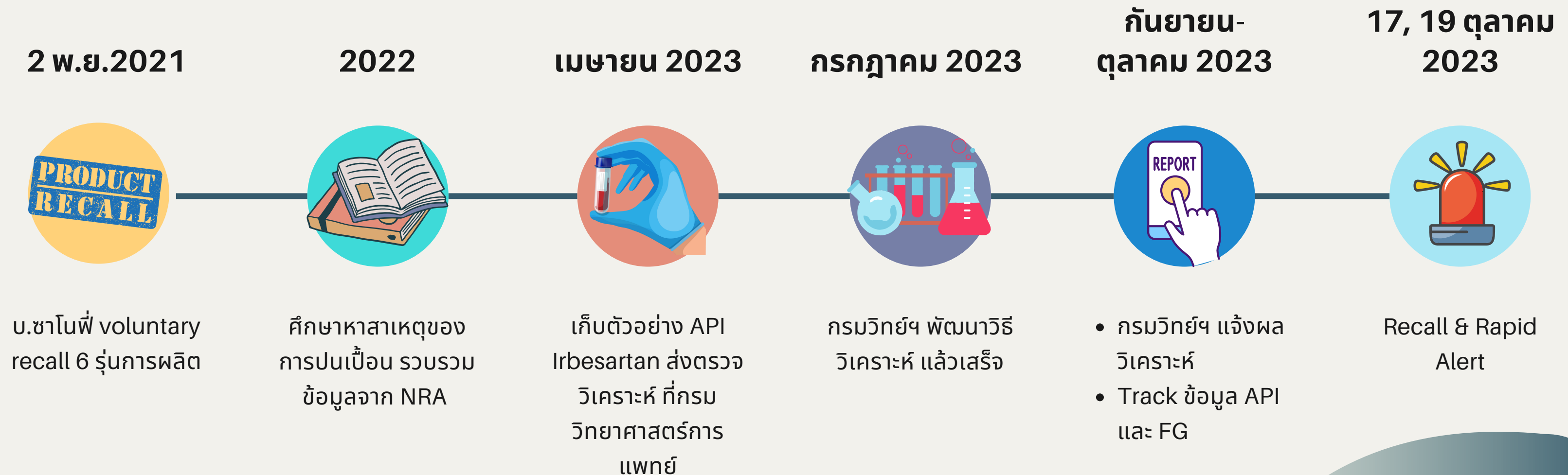
Azido Impurities

in sartans – *Brief History*



การเฝ้าระวังสารปนเปื้อน AZBT ในประเทศไทย

⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮



⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮

ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบ

รายการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ Irbesartan
สำหรับร่นการผลิตที่พบปัญหา
(LIST of RAPID ALERT NOTIFICATION OF IRBESARTAN MEDICINAL PRODUCT)

No.	Product name	Registration number	Lot number	MFD. DATE	EXP. DATE	Manufacturer
1	TOBISAN 150	1A 23/63(NG)	4307001	5/11/2021	5/11/2023	บริษัท ที.โอ. เคมีคอลส์ (1979) จำกัด (T.O. Chemicals (1979) Co.,Ltd)
2	TOBISAN 300	1A 24/63(NG)	4308001	15/10/2021	15/10/2024	
3	BESANTA TAB 300 MG	1A 22/56(NG)	1074950-1	4/3/2021	3/3/2024	บริษัท สยามเภสัช จำกัด (SIAM BHEASACH CO., LTD)
4			1074956-1	5/3/2021	4/3/2024	
5			1074991-1	10/3/2021	9/3/2024	
6			1075108-1	11/3/2021	10/3/2024	
7	BESANTA TAB 150 MG	1A 36/56(NG)	1075181-1	15/3/2021	14/3/2024	
8			1075184-1	16/3/2021	15/3/2024	
9			1075196-1	17/3/2021	16/3/2024	
10			1075223-1	18/3/2021	17/3/2024	
11			1075296-1	19/3/2021	18/3/2024	
12			1075311-1	22/3/2021	21/3/2024	
13			1075338-1	24/3/2021	23/3/2024	
14	Optima (150 mg)	1A 19/56 (NG)	43BRC	31-Oct-20	30-Oct-23	บริษัท เอ็ม แอนด์ เอช แมนูแฟคเจอริ่ง จำกัด (M & H MANUFACTURING COMPANY LIMITED)
15			53AHN	15-Feb-21	14-Feb-24	
16			53ARZ	19-Apr-21	18-Apr-24	
17	Optima (300 mg)	1A 20/56 (NG)	53BLB	16-Dec-21	15-Dec-24	
18			43BNR	2-Nov-20	1-Nov-23	องค์การเภสัชกรรม (Government Pharmaceutical Organization; GPO)
19	IRBESARTAN GPO (300 MG)	1A 31/56 (NG)	53BBX	10-Jul-21	9-Jul-24	
20			A650197	4/2/2022	4/2/2024	
21			A650681	2/11/2022	2/11/2024	
22			A660341	28/4/2023	28/4/2025	

รายการเรียกเก็บคืนผลิตภัณฑ์ยาสำเร็จรูปที่ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ Irbesartan
สำหรับร่นการผลิตที่พบปัญหา
(LIST of RAPID ALERT NOTIFICATION OF IRBESARTAN MEDICINAL PRODUCT)

No.	Product name	Registration number	Lot number	MFD. DATE	EXP. DATE	Manufacturer
23	BEWEL 150	1A 16/57 (NG)	21TG0472	19/4/2021	19/4/2024	บริษัท เภสัชกรรมศรีประสิทธิ์ จำกัด SRIPRASIT PHARMA COMPANY LIMITED
24			21TG0473	19/4/2021	19/4/2024	
25	BEWEL 300	1A 2/57 (NG)	20TG1496	25/11/2020	25/11/2023	
26			20TG1497	25/11/2020	25/11/2023	
27			20TG1498	26/11/2020	26/11/2023	
28			20TG1499	26/11/2020	26/11/2023	
29			21TG0127	1/2/2021	1/2/2024	
30			21TG0128	1/2/2021	1/2/2024	
31			21TG0129	2/2/2021	2/2/2024	
32			21TG0130	2/2/2021	2/2/2024	
33			21TG0381	23/3/2021	23/3/2024	
34			21TG0382	23/3/2021	23/3/2024	
35			21TG0383	24/3/2021	24/3/2024	
36			21TG0384	24/3/2021	24/3/2024	
37			21TG0452	9/4/2021	9/4/2024	
38			21TG0453	9/4/2021	9/4/2024	
39			21TG0454	9/4/2021	9/4/2024	
40			21TG0455	9/4/2021	9/4/2024	
41			21TG0514	29/4/2021	29/4/2024	
42			21TG0515	29/4/2021	29/4/2024	

ผลิตภัณฑ์ที่ได้รับผลกระทบ

รายการเรียกเก็บคืนเภสัชเคมีภัณฑ์ตัวยาสำคัญ Irbesartan สำหรับการผลิตที่พบปัญหา

(LIST of RAPID ALERT NOTIFICATION OF IRBESARTAN Active pharmaceutical ingredients (APIs))

No.	Manufacturer	Lot number	MFD. DATE	EXP.DATE	Importer
1	Hetero Labs Limited (Unit 1) ,India	IE19120113	01.12.2019	30.11.2024	บริษัท เอสพีจี อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด SPG INTERNATIONAL COMPANY LIMITED
2		IE20050038	01.05.2020	30.04.2025	
รวมถึงรุ่นการผลิตก่อนหน้าวันที่ 01/05/2020					
3	CADILA PHARMACEUTICAL LIMITED, India	23IRN002	Feb-23	Jan-28	บริษัท พินนาเคิล เคมีเมด จำกัด PINNACLE CHEMMED CO., LTD.
ให้ระงับการใช้ทุกรุ่นการผลิต					
4	Hetero Labs Limited (Unit 1) ,India	IE20050038	May-20	Apr-25	บริษัท แคมเบอร์ ฟาร์มาซูติคอล จำกัด CAMBER PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
รวมถึงรุ่นการผลิตก่อนหน้าวันที่ 01/05/2020					
5	ZHUHAI RUNDU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (China)	80319090512	29/9/2019	29/9/2024	บริษัท ที.โอ. เคมีคอลส์ (1979) จำกัด (T.O. Chemicals (1979) Co.,Ltd)
รวมถึงรุ่นการผลิตก่อนหน้าวันที่ 29/09/2019					

การสื่อสารกับประชาชน

- ตรวจสอบยาที่ได้รับว่าเป็นรุ่นการผลิตที่ถูกเรียกคืนหรือไม่
- ถ้ามียารุ่นการผลิตที่ถูกเรียกคืน อย่าหยุดยาทันที ให้ทานยาต่อไปได้ จนกว่าจะเปลี่ยนยาได้
- สารที่ปนเปื้อน AZBT เป็นสารที่มีผลการศึกษาว่าอาจก่อให้เกิดมะเร็ง
- การกินยาที่ปนเปื้อนไม่ได้ก่อให้เกิดมะเร็งทันที เป็นเพียงการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด
- ความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งขึ้นกับปริมาณสารที่ได้รับ และปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น พันธุกรรม การได้รับสารก่อมะเร็งอื่นอย่างต่อเนื่อง
- การเปลี่ยนยาเป็นรุ่นการผลิตอื่นที่ไม่ปนเปื้อนจะช่วยลดความเสี่ยงของการได้รับสารที่อาจก่อมะเร็ง
- ยายี่ห้อเดิมยังสามารถกินต่อได้ ไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนยี่ห้อ

การตรวจสอบยาที่ถูกเรียกคืน

กล่องยา



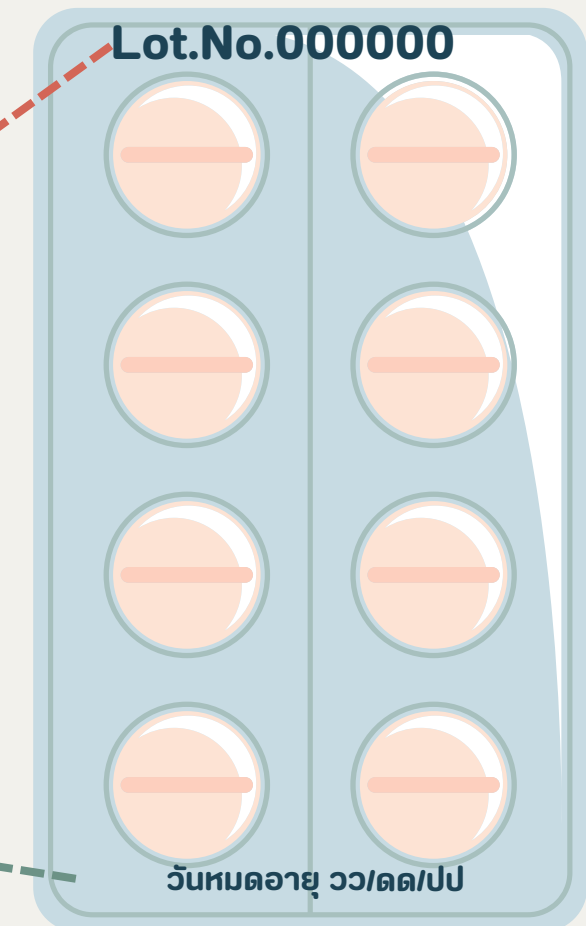
ตรวจสอบชื่อตัวยาสำคัญ

ตรวจสอบชื่อการค้า

ตรวจสอบรุ่นการผลิต ว่าอยู่ใน
42 รุ่น ที่ถูกเรียกคืนหรือไม่

ตรวจสอบวันเดือนปี ที่ผลิต และวันหมดอายุ

แผงยา



AZBT คืออะไร?

⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮

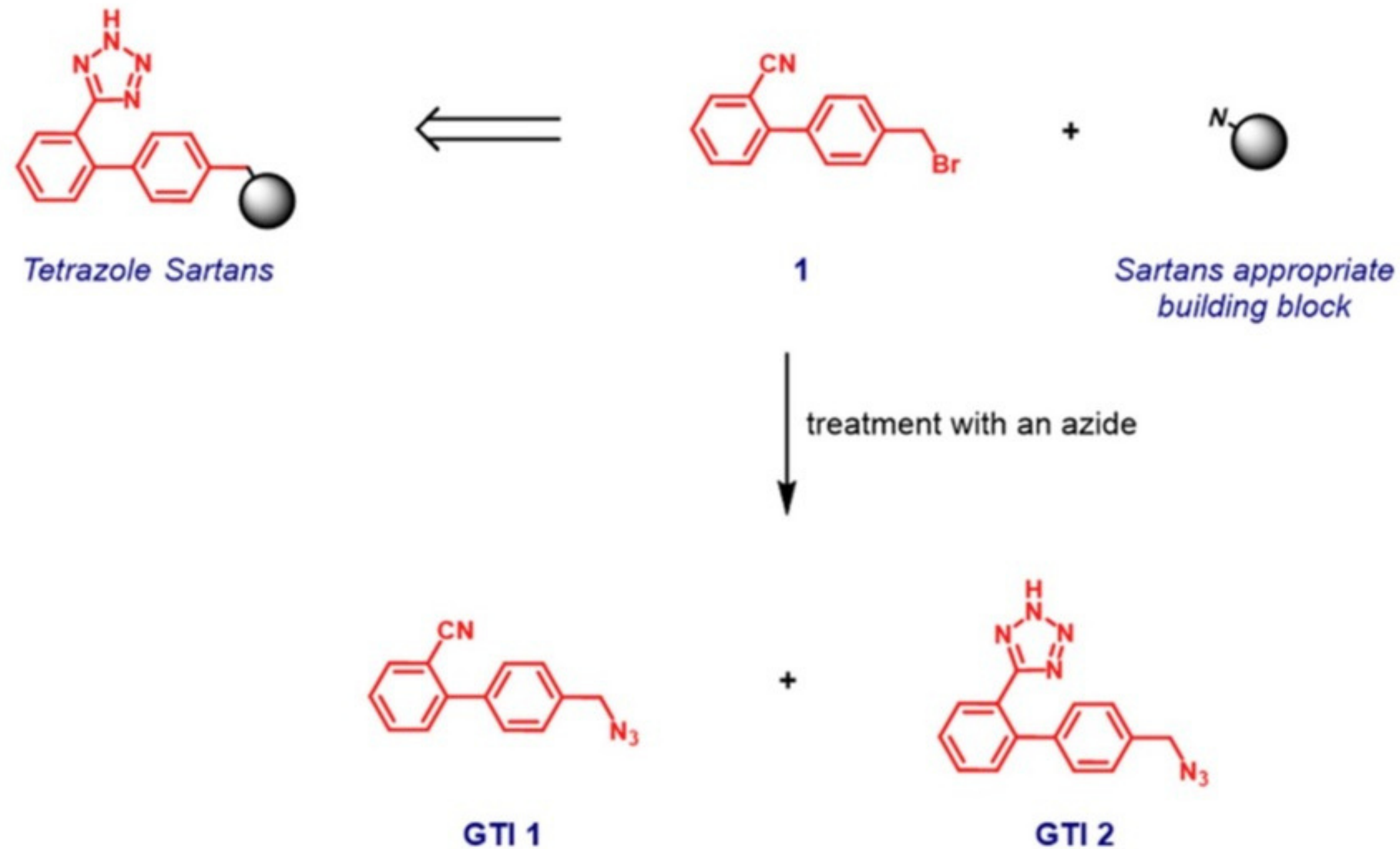
- AZBT = Azidomethyl biphenyl tetrazole
- is a compound that can form during the manufacture of the active ingredient in some sartan medicines. It is known to damage DNA, and as a result long-term exposure over years may increase an individual's risk of developing cancer.
- tested positive on Ames tests, suggesting that this compound might be a mutagenic impurity.
- Threshold of Toxicological Concern (TTC) = 1.5 microgram/day

ADI AZBT ใน Irbesartan

⋮ ⋮ ⋮ ⋮ ⋮

$$\frac{\underline{1.5 \text{ microgram/day}}}{300 \text{ mg}} = 5 \text{ ppm}$$

AZBT คืออะไร?



Reprinted from Jireš J, Gibala P, Kalášek S, Douša M, Doubský J. The determination of two analogues of 4-(azidomethyl)-1, 1'-biphenyl as potential genotoxic impurities in the active pharmaceutical ingredient of several sartans containing a tetrazole group. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021 Oct 25;205:114300.

Formation of genotoxic impurities GTI-azide-1 and GTI-azide-2 during the synthesis of sartan

มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

:: :: :: :: ::

- เฝ้าระวังการปนเปื้อน โดยการติดตามผลการประเมินความเสี่ยงของผลิตภัณฑ์ยา และเภสัชเคมีภัณฑ์ในต่างประเทศ
- เก็บตัวอย่างเภสัชเคมีภัณฑ์และยาสำเร็จรูปส่งตรวจวิเคราะห์เพื่อเฝ้าระวังปริมาณการปนเปื้อนไม่ให้เกินเกณฑ์
- ขอความร่วมมือผู้ผลิตยา ให้ทำการประเมินความเสี่ยงของสารปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ยา และเลือกใช้เภสัชเคมีภัณฑ์จากผู้ผลิตที่ผ่านการรับรองกระบวนการผลิต (ได้รับ CEP)
- ติดตามและใช้มาตรการทางกฎหมายในการเรียกเก็บคืนยา และแจ้งเตือน

:: :: :: :: ::

มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

• • • • •
• • • • •

ICH HARMONISED GUIDELINE

**ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC)
IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL
CARCINOGENIC RISK**

M7(R1)

Current *Step 4* version
dated 31 March 2017

• • • • •
• • • • •

Table 1: Impurities Classification with Respect to Mutagenic and Carcinogenic Potential and Resulting Control Actions

Class	Definition	Proposed action for control (details in Section 7 and 8)
1	Known mutagenic carcinogens	Control at or below compound-specific acceptable limit
2	Known mutagens with unknown carcinogenic potential (bacterial mutagenicity positive*, no rodent carcinogenicity data)	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC)
3	Alerting structure, unrelated to the structure of the drug substance; no mutagenicity data	Control at or below acceptable limits (appropriate TTC) or conduct bacterial mutagenicity assay; If non-mutagenic = Class 5 If mutagenic = Class 2
4	Alerting structure, same alert in drug substance or compounds related to the drug substance (e.g., process intermediates) which have been tested and are non-mutagenic	Treat as non-mutagenic impurity
5	No structural alerts, or alerting structure with sufficient data to demonstrate lack of mutagenicity or carcinogenicity	Treat as non-mutagenic impurity

มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

[New Search](#)

Monograph Number	Substance	Type CEP	Certificate (CEP) Holder	Holder SPOR ORG-ID SPOR LOC-ID	Certificate (CEP) Number	Issue Date CEP	Status CEP	Renewal due	End date CEP	Closure Date of last Procedure
2465	Irbesartan	Chemical	Zhejiang Kinglyuan Pharmaceutical Co., Ltd. Shangyu CN		R0-CEP 2014-029 - Rev 00	17/04/2015	Expired		16/11/2022	20/11/2018
2465	Irbesartan	Chemical	Ulkar Kimya Sanayii Ve Ticaret Anonim Sirketi Umraniye TR		R0-CEP 2012-156 - Rev 00	21/05/2015	Expired		16/11/2022	06/11/2018
2465	Irbesartan	Chemical	DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED Hyderabad IN	100000217	R1-CEP 2010-067 - Rev 01	11/12/2019	Valid			18/11/2022
2465	Irbesartan	Chemical	SIGNA S.A. DE C.V. Toluca MX		R1-CEP 2010-327 - Rev 03	08/01/2020	Withdrawn by Holder		02/11/2020	08/01/2020
2465	Irbesartan	Chemical	AUROBINDO PHARMA LIMITED Hyderabad IN	100011510 100018578	R1-CEP 2009-283 - Rev 06	23/01/2020	Withdrawn by Holder		29/09/2021	02/08/2021
2465	Irbesartan	Chemical	MICRO LABS LIMITED Bengaluru IN	100017819 100077269	R1-CEP 2011-176 - Rev 03	03/02/2020	Withdrawn by Holder		10/06/2021	03/02/2020
2465	Irbesartan	Chemical	ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Linhai CN		R1-CEP 2010-033 - Rev 03	05/05/2021	Valid			02/01/2023
2465	Irbesartan	Chemical	ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Taizhou City CN	100012174 100018701	R1-CEP 2012-233 - Rev 02	23/07/2021	Valid			01/09/2023
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	AUROBINDO PHARMA LIMITED Hyderabad IN	100018578	R0-CEP 2021-297 - Rev 00	17/09/2021	Valid	17/09/2026		17/09/2021
2465	Irbesartan	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R1-CEP 2011-251 - Rev 04	30/09/2021	Valid			17/02/2023
2465	Irbesartan	Chemical	DIVI'S LABORATORIES LIMITED Hyderabad IN	100052116	R1-CEP 2012-339 - Rev 03	08/11/2021	Valid			08/11/2021
2465	Irbesartan, CHINOIN	Chemical	EUROAPI HUNGARY Ltd. Budapest HU	100039256 100061798	R0-CEP 2020-101 - Rev 02	16/12/2021	Valid	17/12/2025		24/03/2023
2465	Irbesartan	Chemical	ZHUHAI RUNDU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Sanzao Town CN	100033558 100052545	R0-CEP 2017-151 - Rev 04	21/01/2022	Valid	28/02/2024		08/11/2022
2465	Irbesartan	Chemical	Unichem Laboratories Limited Mumbai IN	100005397 100000756	R1-CEP 2011-151 - Rev 02	01/03/2022	Valid			01/03/2022
2465	Irbesartan	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R1-CEP 2010-322 - Rev 02	07/03/2022	Valid			07/03/2022
2465	Irbesartan, Code 8711	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R1-CEP 2013-155 - Rev 01	07/03/2022	Valid			07/03/2022
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	MICRO LABS LIMITED Bengaluru IN	100017819 100077269	R0-CEP 2020-260 - Rev 02	03/05/2022	Valid	17/12/2025		03/05/2022
2465	Irbesartan	Chemical	JUBILANT PHARMOVA LIMITED Nanjangud IN	100011690 100018663	R1-CEP 2011-087 - Rev 02	11/08/2022	Valid			11/08/2022
2465	Irbesartan	Chemical	HETERO LABS LIMITED Hyderabad IN	100011681 100018664	R0-CEP 2017-104 - Rev 03	31/08/2022	Valid	12/12/2023		31/08/2022
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	ZHUHAI RUNDU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Sanzao Town CN	100033558 100052545	R0-CEP 2021-347 - Rev 01	26/09/2022	Valid	17/03/2027		08/11/2022

[New Search](#)

มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

[New Search](#)

Monograph Number	Substance	Type CEP	Certificate (CEP) Holder	Holder SPOR ORG-ID SPOR LOC-ID	Certificate (CEP) Number	Issue Date CEP	Status CEP	Renewal due	End date CEP	Closure Date of last Procedure
2465	Irbesartan	Chemical	Unichem Laboratories Limited Mumbai IN	100005397 100000756	R1-CEP 2011-151 - Rev 02	01/03/2022	Valid			01/03/2022
2465	Irbesartan	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R1-CEP 2010-322 - Rev 02	07/03/2022	Valid			07/03/2022
2465	Irbesartan, Code 8711	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R1-CEP 2013-155 - Rev 01	07/03/2022	Valid			07/03/2022
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	MICRO LABS LIMITED Bengaluru IN	100017819 100077269	R0-CEP 2020-260 - Rev 02	03/05/2022	Valid	17/12/2025		03/05/2022
2465	Irbesartan	Chemical	JUBILANT PHARMOVA LIMITED Nanjangud IN	100011690 100018663	R1-CEP 2011-087 - Rev 02	11/08/2022	Valid			11/08/2022
2465	Irbesartan	Chemical	HETERO LABS LIMITED Hyderabad IN	100011681 100018664	R0-CEP 2017-104 - Rev 03	31/08/2022	Valid	12/12/2023		31/08/2022
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	ZHUHAI RUNDU PHARMACEUTICAL CO., LTD. Sanzao Town CN	100033558 100052545	R0-CEP 2021-347 - Rev 01	26/09/2022	Valid	17/03/2027		08/11/2022
2465	Irbesartan, Process 2	Chemical	TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD Tel Aviv - Jaffa IL	100000702 100060842	R0-CEP 2022-046 - Rev 00	20/10/2022	Valid	20/10/2027		20/10/2022
2465	Irbesartan	Chemical	MSN LIFE SCIENCES PRIVATE LIMITED Chandampet Village IN	100018316 100027671	R0-CEP 2021-351 - Rev 00	18/01/2023	Valid	18/01/2028		18/01/2023
2465	Irbesartan	Chemical	ALEMBIC PHARMACEUTICALS LIMITED Vadodara IN	100006039 100002980	R1-CEP 2011-153 - Rev 04	16/03/2023	Valid			16/03/2023
2465	Irbesartan	Chemical	MYLAN LABORATORIES LIMITED Hyderabad IN	100011537 100018667	R1-CEP 2010-124 - Rev 07	26/04/2023	Valid			26/04/2023
2465	Irbesartan, Process II	Chemical	MYLAN LABORATORIES LIMITED Hyderabad IN	100011537 100018667	R0-CEP 2021-100 - Rev 02	28/04/2023	Valid	27/09/2026		28/04/2023
2465	Irbesartan	Chemical	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED Mumbai IN	100008538 100018201	R1-CEP 2010-195 - Rev 08	28/04/2023	Valid			28/04/2023
2465	Irbesartan	Chemical	MACLEODS PHARMACEUTICALS LIMITED Mumbai IN	100021441 100077265	R1-CEP 2011-046 - Rev 04	11/05/2023	Valid			11/05/2023
2465	Irbesartan	Chemical	CTX LIFESCIENCES PVT. LIMITED Surat IN	100019102 100027863	R1-CEP 2011-139 - Rev 05	16/06/2023	Valid			16/06/2023
2465	Irbesartan	Chemical	SANOFI CHIMIE Gentilly FR	100008644	R1-CEP 2017-160 - Rev 00	28/06/2023	Valid			28/06/2023

[New Search](#)

มาตรการจัดการสารปนเปื้อน

แนวทาง

การประเมินความเสี่ยง ของผลิตภัณฑ์ยา

เพื่อพิจารณาความปลอดภัยและกำหนดมาตรการจัดการปัญหาคุณภาพยา



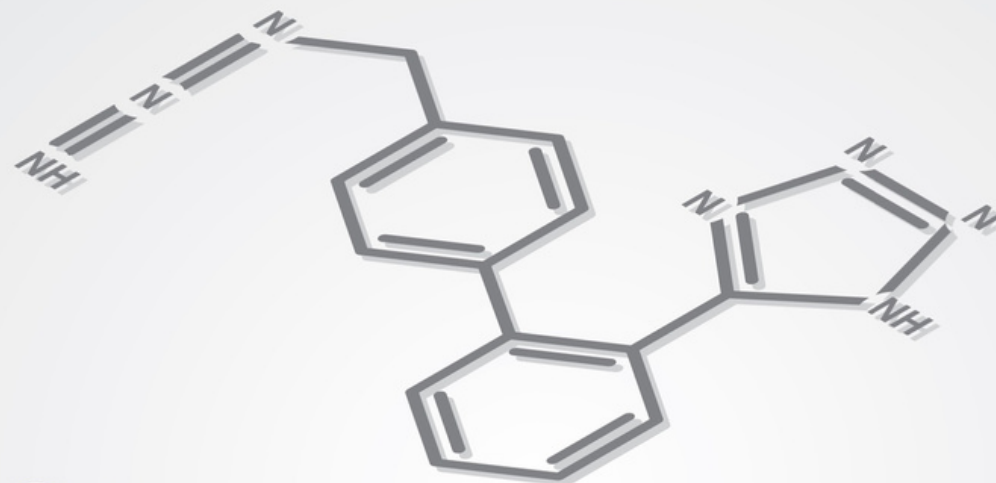
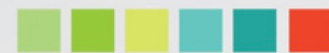
สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

รายงาน

ข้อมูลปัญหาคุณภาพยา การปนเปื้อนของสาร

Azidomethyl-biphenyl-tetrazole (AZBT)

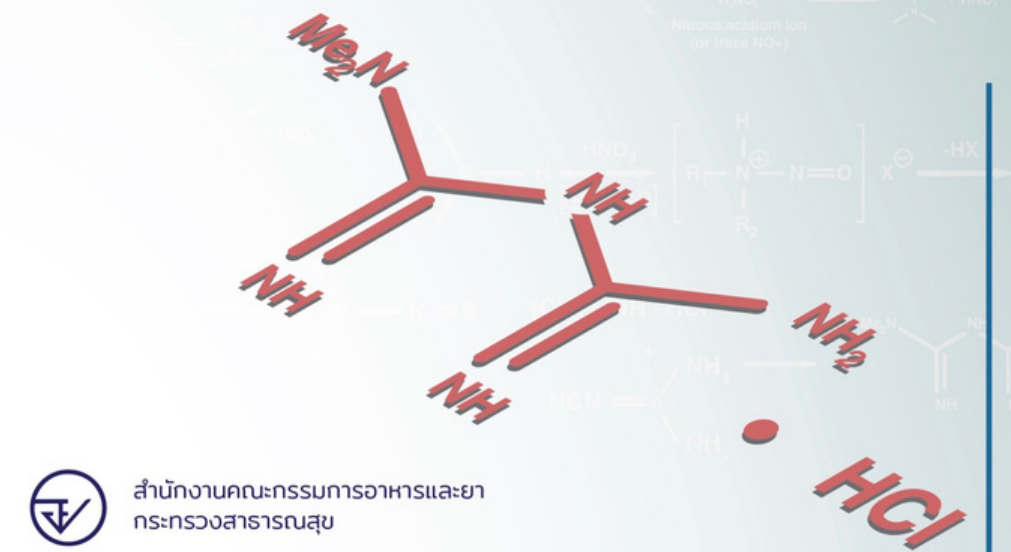
ในเกสซ์เคมีภัณฑ์และยาสำเร็จรูป



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

รายงาน

ข้อมูลปัญหาคุณภาพยา การปนเปื้อนในไตรชามิน จากยาเมทฟอร์มิน



สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข



THANK YOU

Surveillance and Legal
Enforcement

