

**Prilog I.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Lijekovi koji sadržavaju sartan važne su mogućnosti liječenja ozbiljnih ili potencijalno ozbiljnih stanja kao što su hipertenzija ili određene bolesti srca ili bubrega. Djelotvornost i sigurnost lijekova koji sadržavaju sartan dobro su poznate u tim indikacijama te se u ovom postupku upućivanja ne dovode u pitanje. Ključno pitanje ovog postupka upućivanja odnosi se na otkrivanje kontaminacija *N*-nitrozaminom (osobito tvarima NDMA i/ili NDEA) u sartanima, potencijalni dugoročni rizik za bolesnike koji proizlazi iz tih kontaminacija te mjere za njihovo smanjivanje na najmanju moguću mjeru.

Nitrozamini su kemijski jednostavne molekule koje mogu nastati u fazama farmaceutske proizvodnje u prisutnosti sekundarnih (ili tercijarnih) amina i nitrita, obično u kiselim uvjetima. To je kontekst ovog postupka upućivanja. Međutim, potrebno je navesti da nitrozamini mogu nastati i u brojnim drugim situacijama, uključujući u biološkim procesima.

NDMA i NDEA dvije su najjače poznate mutagene tvari karcinogenih svojstava. Čim se doznalo za problem kontaminacije nitrozaminom, nadležna tijela diljem EU-a odmah su poduzela mjere opreza kao što je povlačenje zahvaćenih serija lijekova iz ljekarni. To je prvotno bilo nužno samo u slučaju aktivnih farmaceutskih sastojaka koji sadržavaju valsartan koje je proizveo malen broj proizvođača, no poslije i u slučaju nekih drugih sartana s tetrazolnim prstenom.

### Procjena prekomjernog rizika od nastanka raka

Učinak koji NDMA i NDEA imaju na ljudsko zdravlje trenutačno se samo ekstrapolira iz ispitivanja na životinjama. Međutim, budući da su mehanizmi oštećenja DNK koji su dokumentirani u tim ispitivanjima relevantni i za ljude, a podatci dobiveni *in vitro* ispitivanjem staničnih linija ljudi nisu značajno različiti od onih dobivenih ispitivanjem staničnih linija životinja, razumno je pretpostaviti da se učinci zabilježeni u životinja mogu pojaviti i u ljudi nakon izlaganja dostatno velikim količinama tih nitrozamina.

Osim tvari NDMA i NDEA, u nekoliko lijekova koji sadržavaju sartan otkriveni su i drugi *N*-nitrozamini. Smatra se da se rizici koji proizlaze iz višekratnog izlaganja bolesnika zbrajaju jer se mutagene tvari kancerogenih svojstava trenutačno smatraju kumulativnim toksinima.

U Smjernicama ICH M7(R1) navedena su načela za utvrđivanje graničnih vrijednosti nečistoća koje su mutagene odnosno reagiraju s DNK. Određivanje prihvatljivog unosa temelji se na ekstrapolaciji rizika od kancerogenosti iz podataka o kancerogenosti u glodavaca kao doze koja rezultira jednim slučajem raka na 100 000 pojedinaca doživotno izloženih nečistoći. U Smjernicama su *N*-nitrozamini uvršteni u kohortu spojeva koji izazivaju zabrinutost. Zbog tih je razloga *N*-nitrozaminske nečistoće u farmaceutskim proizvodima, kao što su sartani namijenjeni za dugotrajnu primjenu, potrebno smanjiti na najmanju moguću mjeru.

Nije moguća potpuna procjena rizika u bolesnika koji su prethodno bili izloženi NDMA i/ili NDEA nečistoćama u sartanima, posebno u valsartanu, za koji je utvrđeno da sadrži najveću kontaminaciju nitrozaminom, jer nije poznat stvarni opseg izloženosti bolesnika. Za pojedinačnu procjenu rizika potrebni su podatci o konkretnim lijekovima i serijama lijekova koje upotrebljava svaki pojedinačni pacijent. Stoga se procjena rizika temelji na potencijalnom najgorem scenariju, odnosno djelomično kombiniranoj izloženosti najvišim razinama tvari NDEA tijekom četiri godine (2011. – 2015.) i NDMA tijekom šest godina (2012. – 2018.) koje su zabilježene za sartan, što ima za posljedicu kumulativni teoretski prekomjerni rizik od razvoja raka od 29,5 : 100 000 ili 1 : 3 390 (0,029 %) pri ekstrapolaciji iz dostupnih ispitivanja na štakorima na temelju Smjernica ICH M7(R1). U usporedbi s doživotnim rizikom od razvoja raka u europskoj populaciji od približno 50 %, smatra se da je taj dodatni rizik vrlo nizak.

### Razmatranja u pogledu praćenja izloženih bolesnika

Prethodno naveden vrlo mali teoretski rizik mora se odvagnuti u odnosu na rizike povezane s potencijalnim mjerama za praćenje pacijenata kao što su kolonoskopija ili gastrokopija koji mogu premašiti teoretski prekomjerni rizik od razvoja raka. Na primjer, u nedavnom pregledu procijenjen je rizik od perforacije od 4 na 10 000 (interval pouzdanosti od 95 %, 2 – 5) i rizik od velikih krvarenja od 8 na 10 000 (interval pouzdanosti od 95 %, 5 – 14) pri probirnoj kolonoskopiji. Osim toga, utvrđeno je da su starija dob, komorbiditet i primjena antikoagulansa snažno povezani s gastrointestinalnim i negastrointestinalnim komplikacijama. Nadalje, toksičnost tvari NDMA/NDEA za ciljane organe u ljudi još nije dovoljno jasna.

Iz tih razloga CHMP nije mogao utvrditi metode probira na rak od kojih bi bolesnici imali koristi.

### Mjere za ublažavanje rizika

Po potrebi su poduzete odgovarajuće regulatorne mjere (kao što je karantena ili povlačenja serija lijekova).

Potrebne su dodatne mjere kako bi se ponovna pojava takve kontaminacije prospektivno smanjila na najmanju moguću mjeru.

Na temelju svih dostupnih podataka, CHMP zahtijeva sljedeće:

1. Obvezna procjena rizika za proizvodne procese djelatnih tvari lijekova kako bi se procijenio teoretski rizik od nastanka *N*-nitrozamina i kontaminacije njime.
2. Izmjena proizvodnih procesa gdje je to potrebno kako bi se kontaminacija svela na najmanju moguću mjeru.
3. Provedba kontrolne strategije za otkrivanje i kontrolu *N*-nitrozaminskih nečistoća u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ili, ako je opravdano, u međuproizvodu).

Konkretno, CHMP je zaključio da granične vrijednosti tvari NDMA i NDEA trebaju biti što je tehnički moguće niže. U tom pogledu, na temelju dostupnih podataka o analitičkim metodama mogla bi se postići granična vrijednost kvantifikacije od 0,03 ppm za tvari NDMA i NDEA. Smatra se da je ta granična vrijednost dostatno pouzdan i tehnički ostvariv prag za aktivne farmaceutske sastojke. U usporedbi s razinama dnevnog unosa koje su s pomoću nekliničke toksikologije izračunate na temelju Smjernica ICH M7(R1) mogu se dobiti dodatni sigurnosni čimbenici u rasponu od 2,73 – 27,3 za NDMA i 10,0 – 100 za NDEA, na osnovi utvrđivanja 0,03 ppm kao zajedničkog tehničkog ciljnog ograničenja za NDEA i NDMA u aktivnim farmaceutskim sastojcima sartana s tetrazolnim prstenom. Temeljni je koncept predloženog pristupa održati što nižu razinu *N*-nitrozaminskih nečistoća, neovisno o vrsti sartana ili dozi.

Granična vrijednost od 0,03 ppm za tvari NDMA i NDEA bit će provediva nakon prijelaznog razdoblja od dvije godine od obavijesti o odluci Komisije. Tijekom tog vremenskog razdoblja od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođača zahtijeva se da uvedu relevantne promjene u proizvodne procese djelatnih tvari lijekova i da osmisle odgovarajuće analitičke metode, osiguravajući pritom odgovarajuću opskrbu tržišta tim prijeko potrebnim lijekovima. U skladu s načelima Smjernica ICH M7(R1) i primjenom toksikoloških podataka utvrđene su privremene granične vrijednosti na temelju dnevnih unosa kako bi se te nečistoće u međuvremenu održale na prihvatljivoj razini. Te privremene granične vrijednosti temelje se na maksimalnoj dnevnoj dozi odobrenoj u EU-u za svaki od sartana te se stoga međusobno razlikuju, kako je navedeno u tablici navedenoj u nastavku:

Djelatna tvar lijeka	Maksimalna dnevna doza (mg)	NDEA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)	NDMA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)
valsartan	320	0,082	0,300
losartan	150	0,177	0,640
olmesartan	40	0,663	2,400
irbesartan	300	0,088	0,320
kandesartan	32	0,820	3,000

Ako se otkrije da serija aktivnih farmaceutskih sastojaka istodobno sadržava tvari NDMA i NDEA, potrebno je odbaciti tu seriju s obzirom na to da bi kombinirana kontaminacija podrazumijevala kombinirani rizik, koji može biti veći od jednog dodatnog slučaja raka na 100 000 osoba.

Iako su mjere usmjerene na tvari NDMA i NDEA, načela koja se primjenjuju u ovom postupku u pogledu toksikološke procjene, kontrolne strategije i promjena proizvodnih procesa djelatnih tvari lijekova potrebno je analogno primijeniti na druge nitrozamine.

Ako se utvrdi postojanje drugih nitrozamina, to odmah treba prijaviti nadležnim tijelima, zajedno s toksikološkom procjenom nečistoće, kliničkom procjenom za izložene bolesnike, analizom osnovnog uzroka i planom korektivnih mjera (npr. promjene proizvodnog procesa).

Općenito, uzimajući u obzir dostupne podatke procijenjene u ovom postupku, omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju sartan s tetrazolnim prstenom i dalje je pozitivan, što je podložno uvjetima koji su određeni.

### Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak koji se provodi u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže sartane s tetrazolnom skupinom (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).
- CHMP je pregledao podatke o kvaliteti u vezi s proizvodnim procesima sartana s tetrazolnom skupinom, analitičke podatke, uključujući rezultate ispitivanja i dostupne metode, te toksikološke podatke dostupne za N-nitrozamine pronađene u nekim od tih lijekova. CHMP je također proveo procjenu rizika za bolesnike koji su prethodno bili izloženi tvarima NDMA i NDEA u sartanima te je izračunao razinu dnevnog unosa na temelju načela Smjernica ICH M7(R1) koja su povezana s dodatnim doživotnim rizikom od 1 na 100 000 bolesnika.
- Na temelju analize potencijalnih osnovnih uzroka CHMP smatra da svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju provesti procjenu rizika proizvodnih procesa aktivnih farmaceutskih sastojaka u svojim krajnjim proizvodima kako bi se ocijenio rizik od nastanka N-nitrozamina i kontaminacije njime.
- Smatra se da je za promjenu proizvodnih procesa prihvatljivo dvogodišnje prijelazno razdoblje kako bi se postigle sinteze pri kojima ne dolazi do nastanka N-nitrozamina, donijele analitičke metode za kontrolnu strategiju i izbjegao nedostatak lijekova.
- Tijekom tog razdoblja potrebno je primjenom validiranih testova kontrolirati jesu li NDMA i NDEA nečistoće u aktivnim farmaceutskim sastojcima u prijelaznom razdoblju u granicama izračunatima na temelju načela iz Smjernica ICH M7(R1).

- Nakon prijelaznog razdoblja potrebno je primijeniti graničnu vrijednost za NDMA i NDEA od najviše 0,03 ppm, što odražava najnižu mjerljivu razinu na temelju mogućnosti dostupnih analitičkih metoda.
- Ako se utvrdi postojanje drugih N-nitrozamina, to odmah treba prijaviti nadležnim tijelima, zajedno s toksikološkom procjenom nečistoće, kliničkom procjenom za izložene bolesnike, analizom osnovnog uzroka i planom korektivnih mjera.
- CHMP nije mogao utvrditi metode probira na rak od kojih bi bolesnici imali korist s obzirom na nesigurnosti u pogledu toksičnosti tvari NDMA/NDEA za ciljane organe u ljudi te rizika povezanih s mjerama za praćenje pacijenata kao što su kolonoskopija ili gastrokopija koji mogu premašiti teoretski prekomjerni rizik od razvoja raka.

### **Mišljenje CHMP-a**

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova koji sadržavaju kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan i valsartan i dalje povoljan, što je podložno prethodno opisanim uvjetima.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadržavaju kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan i valsartan.

**Prilog II.**

**Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet**

Uvjeti odobrenja za stavljanje u promet	Krajnji rok																																				
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da se pregledaju proizvodni procesi djelatnih tvari njegovih lijekova kako bi se utvrdio potencijalni rizik od nastanka N-nitrozamina te da se prema potrebi promijene kako bi se kontaminacija nitrozaminom svela na najmanju moguću mjeru.	U roku od 2 godine od Odluke Komisije																																				
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora osigurati da je za serije djelatnih tvari koje se upotrebljavaju u njegovim lijekovima uspostavljena kontrolna strategija za sve N-nitrozamine.	U vrijeme donošenja Odluke Komisije																																				
<p>Za N-nitrozodimetilamin (NDMA) i N-nitrozodietilamin (NDEA) nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora uvesti sljedeće specifikacije za djelatnu tvar lijeka:</p> <p>1) U prijelaznom razdoblju od dvije godine potrebno je primjenjivati granične vrijednosti za tvari NDMA i NDEA navedene u nastavku:</p> <table border="1" data-bbox="165 712 1329 1077"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 712 347 913">Djelatna tvar lijeka*</th> <th data-bbox="347 712 531 913">Maksimalna dnevna doza (mg)</th> <th data-bbox="531 712 699 913">NDEA Granična vrijednost u ng/dan</th> <th data-bbox="699 712 930 913">NDEA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)</th> <th data-bbox="930 712 1098 913">NDMA Granična vrijednost u ng/dan</th> <th data-bbox="1098 712 1329 913">NDMA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 913 347 947">valsartan</td> <td data-bbox="347 913 531 947">320</td> <td data-bbox="531 913 699 947">26,5</td> <td data-bbox="699 913 930 947">0,082</td> <td data-bbox="930 913 1098 947">96,0</td> <td data-bbox="1098 913 1329 947">0,300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 947 347 981">losartan</td> <td data-bbox="347 947 531 981">150</td> <td data-bbox="531 947 699 981">26,5</td> <td data-bbox="699 947 930 981">0,177</td> <td data-bbox="930 947 1098 981">96,0</td> <td data-bbox="1098 947 1329 981">0,640</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 981 347 1014">olmesartan</td> <td data-bbox="347 981 531 1014">40</td> <td data-bbox="531 981 699 1014">26,5</td> <td data-bbox="699 981 930 1014">0,663</td> <td data-bbox="930 981 1098 1014">96,0</td> <td data-bbox="1098 981 1329 1014">2,400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1014 347 1048">irbesartan</td> <td data-bbox="347 1014 531 1048">300</td> <td data-bbox="531 1014 699 1048">26,5</td> <td data-bbox="699 1014 930 1048">0,088</td> <td data-bbox="930 1014 1098 1048">96,0</td> <td data-bbox="1098 1014 1329 1048">0,320</td> </tr> <tr> <td data-bbox="165 1048 347 1077">kandesartan</td> <td data-bbox="347 1048 531 1077">32</td> <td data-bbox="531 1048 699 1077">26,5</td> <td data-bbox="699 1048 930 1077">0,820</td> <td data-bbox="930 1048 1098 1077">96,0</td> <td data-bbox="1098 1048 1329 1077">3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="165 1077 1329 1155">* Te granične vrijednosti nisu primjenjive za serije gdje je utvrđeno istodobno postojanje više od jednog od prethodno navedenih N-nitrozamina; takve serije treba odbaciti.</p> <p data-bbox="165 1290 1329 1368">2) Nakon prijelaznog razdoblja od dvije godine potrebno je primijeniti graničnu vrijednost za tvari NDMA i NDEA od najviše 0,03 ppm.</p>	Djelatna tvar lijeka*	Maksimalna dnevna doza (mg)	NDEA Granična vrijednost u ng/dan	NDEA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)	NDMA Granična vrijednost u ng/dan	NDMA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)	valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300	losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640	olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400	irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320	kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>U vrijeme donošenja Odluke Komisije</p> <p>U roku od dvije godine od Odluke Komisije</p>
Djelatna tvar lijeka*	Maksimalna dnevna doza (mg)	NDEA Granična vrijednost u ng/dan	NDEA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)	NDMA Granična vrijednost u ng/dan	NDMA Granična vrijednost u aktivnim farmaceutskim sastojcima (ppm)																																
valsartan	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
losartan	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
olmesartan	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
irbesartan	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
kandesartan	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																