

Anexo I

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los medicamentos que contienen sartanes son opciones terapéuticas importantes para trastornos graves o potencialmente graves como la hipertensión o determinadas enfermedades cardíacas o renales. La eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen sartanes en estas indicaciones están bien establecidas *per se* y no se cuestionan en este procedimiento de arbitraje. La cuestión fundamental de este procedimiento de arbitraje es la detección de contaminación por *N*-nitrosaminas (esp. NDMA o NDEA) en los sartanes, el posible riesgo resultante a largo plazo para los pacientes y las medidas para minimizar todo lo posible estas contaminaciones.

Las nitrosaminas son moléculas químicamente sencillas y pueden formarse en las fases de fabricación farmacéutica siempre que haya presentes aminas y nitritos secundarios (o terciarios), habitualmente en condiciones ácidas. Este es el fundamento del presente procedimiento de arbitraje. Sin embargo, hay que señalar que también pueden formarse nitrosaminas en muchas otras situaciones, incluso en procesos biológicos.

La NDMA y la NDEA son dos de los carcinógenos mutagénicos más potentes que se conocen. En cuanto se conoció el problema de la contaminación por nitrosaminas, las autoridades competentes de toda la UE adoptaron inmediatamente medidas de precaución, como la retirada de los lotes afectados de las farmacias. Al principio, esto solo fue necesario para los principios activos que contenían valsartán de unos pocos fabricantes, pero más tarde también para algunos otros sartanes con un anillo tetrazólico.

Evaluación del riesgo de cáncer adicional

En la actualidad, los efectos de la NDMA y la NDEA en la salud humana se han extrapolado únicamente a partir de estudios en animales. Sin embargo, dado que los mecanismos de lesión del ADN documentados en estos estudios también son importantes en las personas y que los datos *in vitro* en células humanas no son significativamente diferentes de los obtenidos en células animales, es prudente suponer que los efectos observados en animales también pueden aparecer en personas tras la exposición a cantidades suficientemente altas de estas nitrosaminas.

Además de NDMA y NDEA, se han detectado otras *N*-nitrosaminas en algunos medicamentos que contienen sartanes. Se considera que los riesgos resultantes de exposiciones múltiples son aditivos en los pacientes, ya que los carcinógenos mutagénicos se consideran actualmente toxinas sumadoras.

La directriz M7(R1) de la ICH establece los principios para determinar los límites de impurezas mutagénicas/reactivas al ADN. La determinación de una ingesta aceptable (IA) se basa en la extrapolación del riesgo carcinógeno a partir de los datos de carcinogenicidad en roedores, como la dosis que da lugar a un caso de cáncer entre 100 000 personas expuestas durante toda la vida a la impureza. Las *N*-nitrosaminas pertenecen a un «grupo de compuestos preocupantes» de esta directriz. Por estos motivos, las impurezas de *N*-nitrosaminas en fármacos como los sartanes previstos para uso a largo plazo deben reducirse lo máximo posible.

No es posible realizar una evaluación completa del riesgo en los pacientes expuestos previamente a impurezas de NDMA o NDEA en los sartanes, especialmente valsartán que se ha comprobado que contiene la mayor contaminación por nitrosaminas, ya que se desconoce el grado real de exposición de los pacientes. Para hacer una evaluación del riesgo individual se necesitarían datos sobre los medicamentos y lotes exactos utilizados por cada paciente. Por tanto, la evaluación del riesgo se basa en el peor de los casos, que sería una exposición parcialmente combinada a los niveles más altos de NDEA durante 4 años (2011–2015) y de NDMA durante 6 años (2012–2018) descritos con un sartán, lo que depararía un riesgo de cáncer adicional teórico acumulado de 29,5:100 000 o 1:3390 (0,029 %) cuando se extrapolan los datos a partir de los estudios disponibles en ratas según la M7(R1) de la ICH. En comparación con el riesgo de cáncer a lo largo de la vida en la población europea, que es aproximadamente del 50 %, este riesgo adicional se considera muy bajo.

Consideraciones sobre la vigilancia de los pacientes expuestos

Es preciso sopesar el riesgo teórico muy pequeño indicado anteriormente frente a los riesgos de las posibles medidas para vigilar a los pacientes, como la colonoscopia o la gastroscopia, que podrían superar el riesgo de cáncer adicional teórico. Por ejemplo, en una revisión reciente se han calculado riesgos de perforación de 4 por 10 000 (intervalo de confianza del 95 %, 2-5) y de hemorragia grave de 8 por 10 000 (intervalo de confianza del 95 %, 5-14) con la colonoscopia de cribado. Además, la edad avanzada, las enfermedades concomitantes y el uso de anticoagulantes se asociaron estrechamente a complicaciones tanto gastrointestinales como no gastrointestinales. Por otra parte, todavía no están suficientemente claros los órganos diana de la toxicidad por NDMA/NDEA en las personas.

Por estos motivos, el CHMP no pudo identificar métodos de cribado del cáncer que pudieran ser beneficiosos para los pacientes.

Medidas para mitigar el riesgo

Se han adoptado las medidas reglamentarias pertinentes (como cuarentena o retiradas de lotes) en los casos pertinentes.

Se necesitan medidas adicionales para minimizar prospectivamente la reaparición de esta contaminación.

Tras examinar todos los datos disponibles, el CHMP exige lo siguiente:

1. Valoraciones de riesgos obligatorias en los procesos de fabricación de los principios activos con el fin de evaluar el riesgo teórico de formación y contaminación de *N*-nitrosaminas
2. Modificación de los procesos de fabricación, en caso necesario, para minimizar la contaminación todo lo posible.
3. Implantación de una estrategia de control para detectar y controlar las impurezas de *N*-nitrosaminas en el principio activo (o el producto intermedio, si está justificado).

En concreto, el CHMP consideró que los límites de NDMA y NDEA deberían ser lo más bajos posible desde el punto de vista técnico. En este sentido, se podría alcanzar un límite de cuantificación de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA según los datos disponibles sobre métodos analíticos. Este límite se considera un umbral suficientemente robusto para los principios activos que puede alcanzarse técnicamente. En comparación con los niveles de ingesta diaria calculados según la M7(R1) de la ICH mediante toxicología no clínica, es posible generar factores de seguridad adicionales comprendidos entre 2,73 y 27,3 para la NDMA y entre 10,0 y 100 para la NDEA, definiendo 0,03 ppm como el límite técnico común para la NDEA y la NDMA en los principios activos con sartanes tetrazólicos. El concepto subyacente del enfoque propuesto es mantener la cantidad de impurezas de *N*-nitrosaminas lo más baja posible, independientemente del tipo de sartán o de la dosis.

El límite de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA será aplicable después de un periodo de transición de 2 años desde la notificación de la Decisión de la Comisión. Durante este periodo, se solicita a los TAC y a los fabricantes que introduzcan cambios relevantes en los procesos de fabricación de los principios activos, así como que desarrollen métodos analíticos adecuados al tiempo que garantizan un suministro adecuado del mercado para estos medicamentos esenciales. Se ha fijado un límite intermedio basado en las ingestas diarias conforme a los principios de la M7(R1) de la ICH utilizando datos de toxicología para controlar mientras tanto estas impurezas en un nivel aceptable. Estos límites intermedios se basan en la dosis diaria máxima autorizada en la UE para cada uno de los sartanes y, por tanto, varían entre ellos, como se indica en la tabla siguiente:

Principio activo	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ppm en el principio activo
Valsartán	320	0,082	0,300
Losartán	150	0,177	0,640
Olmesartán	40	0,663	2,400
Irbesartán	300	0,088	0,320
Candesartán	32	0,820	3,000

En caso de que se detecten NDMA y NDEA en paralelo en un lote del principio activo, se debería rechazar el lote correspondiente, teniendo en cuenta que una contaminación combinada se traduciría en un riesgo combinado, que podría ser superior a un caso adicional de cáncer por 100 000 personas.

Aunque las medidas se centran en la NDMA y la NDEA, los principios utilizados en este procedimiento en cuanto a evaluación toxicológica, estrategia de control y cambios en los procesos de fabricación de los principios activos deben aplicarse por analogía con otras nitrosaminas.

En caso de identificación de otras nitrosaminas, deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes, junto con una evaluación toxicológica de la impureza, una evaluación clínica de los pacientes expuestos, un análisis de la causa primordial y un plan de acción corrector (p. ej., cambios en el proceso de fabricación).

En general, teniendo en cuenta los datos disponibles evaluados en este procedimiento, la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen un sartán con un anillo tetrazólico sigue siendo positiva, siempre que se cumplan las condiciones impuestas.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los productos que contienen sartanes con un grupo tetrazólico (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán).
- El CHMP examinó los datos de calidad referentes a los procesos de fabricación de sartanes con un grupo tetrazólico, los datos analíticos, incluidos los resultados de las pruebas y los métodos disponibles, y los datos toxicológicos disponibles relativos a las N-nitrosaminas presentes en algunos de estos productos. El CHMP también llevó a cabo una evaluación del riesgo para los pacientes expuestos previamente a NDMA y NDEA en sartanes y calculó los niveles de ingesta diaria basándose en los principios de la M7(R1) de la ICH, que se asocian a un riesgo adicional a lo largo de la vida de 1 de cada 100 000 pacientes.
- Basándose en el análisis de las posibles causas primordiales, el CHMP consideró que todos los TAC debían realizar una evaluación del riesgo de los procesos de fabricación utilizados para los principios activos en sus productos terminados con el fin de evaluar el riesgo de formación y contaminación de N-nitrosaminas.
- Se considera aceptable un periodo de transición de dos años para modificar los procesos de producción para conseguir síntesis en las que no se formen N-nitrosaminas, adoptar métodos analíticos para la estrategia de control y evitar la escasez de producto.

- Durante este periodo, las impurezas de NDMA y NDEA en el principio activo deben controlarse durante un periodo de transición en los límites calculados basándose en los principios de la M7(R1) de la ICH utilizando análisis validados
- Después del periodo de transición, debe aplicarse un límite máximo de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA, que refleja el nivel cuantificable más bajo basado en la capacidad de los métodos analíticos disponibles.
- En caso de detección de otras N-nitrosaminas, deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes, junto con una evaluación toxicológica de la impureza, una evaluación clínica de los pacientes expuestos, un análisis de la causa primordial y un plan de acción corrector.
- El CHMP no pudo identificar métodos de cribado del cáncer que pudieran ser beneficiosos para los pacientes, teniendo en cuenta la incertidumbre de los órganos diana de la toxicidad de la NDMA/NDEA en las personas y los riesgos de las medidas para vigilar a los pacientes, como la colonoscopia o la gastroscopia, que podrían superar el riesgo de cáncer adicional teórico.

Dictamen del CHMP

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los productos que contienen candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones descritas anteriormente.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los productos que contienen candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, valsartán.

Anexo II

Condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Condiciones para la autorización de comercialización	Fecha límite																																				
El TAC debe asegurarse de que se revisan los procesos de fabricación de los principios activos utilizados en sus medicamentos en cuanto al posible riesgo de formación de N-nitrosaminas y de que se modifican en la medida necesaria para minimizar todo lo posible la contaminación por nitrosaminas.	En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión																																				
Para todas las N-nitrosaminas, el TAC debe garantizar la existencia de una estrategia de control en los lotes de principio activo utilizados en sus medicamentos.	En el momento de la decisión de la Comisión																																				
<p>En cuanto a la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA), el TAC debe introducir las siguientes especificaciones del principio activo:</p> <p>1) Los límites para la NDMA y la NDEA que se describen a continuación deben aplicarse durante un periodo de transición de 2 años:</p> <table border="1" data-bbox="167 705 1173 1019"> <thead> <tr> <th>Principio activo*</th> <th>Dosis diaria máxima (mg)</th> <th>NDEA Límite en ng/día</th> <th>NDEA Límite en ppm en el principio activo</th> <th>NDMA Límite en ng/día</th> <th>NDMA Límite en ppm en el principio activo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartán</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartán</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartán</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartán</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Candesartán</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Estos límites no son aplicables a los lotes en los que se haya identificado simultáneamente más de una de las N-nitrosaminas anteriores; estos lotes deben rechazarse.</p> <p>2) Después del periodo de transición de 2 años, debe aplicarse un límite máximo de 0,03 ppm para la NDMA y la NDEA.</p>	Principio activo*	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ng/día	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ng/día	NDMA Límite en ppm en el principio activo	Valsartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300	Losartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640	Olmesartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400	Irbesartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320	Candesartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000	<p>En el momento de la decisión de la Comisión</p> <p>En los 2 años siguientes a la decisión de la Comisión</p>
Principio activo*	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ng/día	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ng/día	NDMA Límite en ppm en el principio activo																																
Valsartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300																																
Losartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640																																
Olmesartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400																																
Irbesartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320																																
Candesartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000																																