

Príloha I
Vedecké závery

Vedecké závery

Lieky obsahujúce sartan sú dôležitou možnosťou liečby závažných alebo potenciálne závažných ochorení, ako je hypertenzia alebo určité ochorenia srdca alebo obličiek. Účinnosť a bezpečnosť liekov obsahujúcich sartan v týchto indikáciách sú *samy osebe* náležite stanovené a v tomto postúpení veci nie sú spochybnené. Hlavný problém tohto predloženia podnetu sa týka zistenia kontaminácií *N*-nitrozamínom (najmä NDMA a/alebo NDEA) v sartanoch, následného potenciálneho dlhodobého rizika pre pacientov a opatrení na minimalizovanie týchto kontaminácií v najväčšej možnej miere.

Nitrozamíny sú chemicky jednoduché molekuly a môžu sa vytvoriť vo fázach výroby lieku kedykoľvek v prítomnosti sekundárnych (alebo terciárnych) amínov a dusitanov, zvyčajne v kyslom prostredí. Toto je základ súčasného postupu pri postúpení veci. Treba však uviesť, že nitrozamíny sa môžu vytvárať aj v mnohých iných situáciách vrátane biologických procesov.

NDMA a NDEA sú dva z najsilnejších známych mutagénnych karcinogénov. Ihneď ako sa problém kontaminácie nitrozamínmi stal známym, príslušné orgány prijali v celej EÚ okamžité preventívne opatrenia, ako je napríklad stiahnutie dotknutých šarží z lekárni. Najprv to bolo potrebné len pre API obsahujúce valsartan od niekoľkých výrobcov, ale neskôr aj pre niektoré iné sartany s tetrazolovým kruhom.

Posúdenie nadmerného rizika rakoviny

Vplyv NDMA a NDEA na ľudské zdravie je v súčasnosti extrapolovaný zo štúdií na zvieratách. Keďže sa však mechanizmy poškodenia DNA dokumentované v týchto štúdiách týkajú aj ľudí a *in vitro* údaje o ľudských bunkách sa výrazne neodlišujú od údajov o živočíšnych bunkách, je rozumné predpokladať, že účinky pozorované u zvierat sa môžu vyskytnúť aj u ľudí po vystavení dostatočne veľkým množstvám týchto nitrozamínov.

Okrem NDMA a NDEA sa v niekoľkých liekoch obsahujúcich sartan zistili aj iné *N*-nitrozamíny. Predpokladá sa, že riziká vyplývajúce z viacerých vystavení sa u pacientov sčítavajú, keďže mutagénne karcinogény sa v súčasnosti považujú za sumačné toxíny.

V usmernení ICH M7(R1) sú uvedené zásady na určovanie limitov pre mutagénne/DNA-reaktívne nečistoty. Určenie prijateľného príjmu (AI) je založené na extrapolácii karcinogénneho rizika z údajov o karcinogenite u hlodavcov ako dávka vedúca k jednému prípadu rakoviny u 100 000 jedincov vystavených počas života nečistote. *N*-nitrozamíny patria podľa tohto usmernenia k zlúčeninám „kohorty obáv“. Z týchto dôvodov je potrebné *N*-nitrozamínové nečistoty v liekoch, ako sú sartany, určených na dlhodobé používanie, čo najviac znížiť.

V prípade pacientov, ktorí boli v minulosti vystavení nečistotám NDMA a/alebo NDEA v sartanoch, najmä vo valsartane, v prípade ktorého sa zistila najvyššia kontaminácia nitrozamínom, nemožno úplne posúdiť riziko, pretože skutočný rozsah vystavenia pacientov nie je známy. Na individuálne posúdenie rizika by boli potrebné údaje o presných liekových produktoch a šaržiach použitých u každého individuálneho pacienta. Posúdenie rizika je preto založené na najhoršom možnom scenári, ktorým by bolo čiastočne kombinované vystavenie najvyšším hladinám NDEA počas 4 rokov (2011 – 2015) a NDMA počas 6 rokov (2012 – 2018) uvádzaným pre sartán, čo vedie ku kumulatívne teoretickému nadmernému riziku rakoviny 29,5:100 000 alebo 1:3 390 (0,029 %) pri extrapolácii z dostupných štúdií na potkanoch podľa usmernenia ICH M7(R1). V porovnaní s približne 50 % rizikom rakoviny počas života v európskej populácii sa toto dodatočné riziko považuje za veľmi nízke.

Úvahy týkajúce sa sledovania vystavených pacientov

Vyššie uvedené veľmi malé teoretické riziko musí byť vyvážené oproti rizikám potenciálnych opatrení na sledovanie pacientov, ako je kolonoskopia alebo gastroskopia, ktoré môžu prevýšiť teoretické nadmerné riziko rakoviny. Napríklad pri nedávnom preskúmaní sa odhadlo riziko perforácie pri skriningovej kolonoskopii na 4 prípady na 10 000 osôb (95 % interval spoľahlivosti, 2 – 5) a závažného krvácania 8 prípadov na 10 000 osôb (95 % interval spoľahlivosti, 5 – 14). Takisto sa zistilo, že stúpajúci vek, komorbidita a používanie antikoagulantov sú veľmi úzko spojené s gastrointestinálnymi aj negastrointestinálnymi komplikáciami. Okrem toho, cieľový orgán (orgány) toxicity NDMA/NDEA u ľudí stále nie je dostatočne jasný.

Výbor CHMP preto nemohol identifikovať metódy na skrining rakoviny, ktoré by boli pre pacientov prínosom.

Opatrenia na zmiernenie rizika

Ak to bolo relevantné, boli prijaté príslušné regulačné opatrenia (napríklad karanténa alebo stiahnutie šarží).

Na potenciálne minimalizovanie opätovného výskytu takejto kontaminácie sú potrebné ďalšie opatrenia.

Na základe všetkých dostupných údajov výbor CHMP požaduje:

1. Povinné posúdenia rizika pre výrobné procesy liekových látok na vyhodnotenie teoretického rizika tvorby *N*-nitrozamínov a následnej kontaminácie.
2. V prípade potreby zmenu výrobných procesov s cieľom čo najviac minimalizovať kontamináciu.
3. Zavedenie stratégie kontroly na detekciu a kontrolu *N*-nitrozamínových nečistôt v API (alebo v medziprodukte, ak je to odôvodnené).

Výbor CHMP konkrétne usúdil, že limity pre NDMA a NDEA majú byť technicky čo najnižšie. V tomto zmysle by bol limit kvantifikácie 0,03 ppm pre NDMA a NDEA dosiahnuteľný podľa dostupných údajov o analytických metódach. Tento limit sa považuje za dostatočne presvedčivú prahovú hodnotu pre API, ktorú možno technicky dosiahnuť. V porovnaní s hladinami denného príjmu vypočítanými na základe usmernenia ICH M7(R1) s použitím neklinických toxikologických údajov možno vytvoriť ďalšie bezpečnostné faktory v rozsahu 2,73 – 27,3 pre NDMA a 10,0 – 100 pre NDEA definovaním 0,03 ppm ako spoločného technického cieľového limitu pre NDEA a NDMA v API obsahujúcich sartan s tetrazolovým kruhom. Základným konceptom navrhnutého prístupu je udržať množstvo *N*-nitrozamínových nečistôt na čo najnižšej úrovni bez ohľadu na druh sartanu alebo dávku.

Limit 0,03 ppm pre NDMA a NDEA bude vykonateľný po prechodnom období dvoch rokov od oznámenia o rozhodnutí Komisie. Počas tohto obdobia sa od držiteľov povolenia na uvedenie na trh a od výrobcov vyžaduje, aby zaviedli príslušné zmeny vo výrobných postupoch liekov a aby vyvinuli vhodné analytické metódy a súčasne zabezpečili dostatočné zásobovanie trhu pre tieto dôležité lieky. Dovtedy je určený predbežný limit založený na denných príjmoch podľa zásad usmernenia ICH M7(R1) s použitím toxikologických údajov na kontrolu týchto nečistôt na prijateľnú úroveň. Tieto predbežné limity sú založené na maximálnej dennej dávke povolenej v EÚ pre každý zo sartanov, a preto sa navzájom líšia, ako je uvedené v tejto tabuľke:

Liek	Max. denná dávka (mg)	NDEA Limitná hodnota v ppm v API	NDMA Limitná hodnota v ppm v API
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

Ak by sa NDMA a NDEA zistili súbežne v šarži API, má to viesť k zamietnutiu príslušnej šarže vzhľadom na to, že kombinovaná kontaminácia by sa mohla premietnuť do kombinovaného rizika, ktoré môže byť vyššie ako jeden ďalší prípad rakoviny na 100 000 osôb.

Hoci sú opatrenia zamerané na NDMA a NDEA, zásady použité v tomto postupe, pokiaľ ide o posúdenie toxikologických údajov, stratégiu kontroly a zmeny vo výrobných procesoch pre liekové látky, sa majú analogicky aplikovať na ďalšie nitrozamíny.

Ak by sa identifikovali ďalšie nitrozamíny, má sa to bezodkladne nahlásiť príslušným orgánom spolu s posúdením toxikologických údajov o nečistote, klinickým posúdením v prípade vystavených pacientov, analýzou hlavnej príčiny a plánom nápravných opatrení (napr. zmeny vo výrobnom postupe).

Vzhľadom na dostupné údaje posúdené v tomto postupe ostáva pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich sartan s tetrazolovým kruhom pozitívny za predpokladu dodržania stanovených podmienok.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce sartany s tetrazolovou skupinou (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan),
- výbor CHMP preskúmal údaje o kvalite, pokiaľ ide o výrobné postupy sartanov s tetrazolovou skupinou, analytické údaje vrátane výsledkov testov a dostupných metód a toxikologické údaje dostupné pre N-nitrozamíny zistené v niektorých týchto liekoch. Výbor CHMP posúdil riziko aj u pacientov, ktorí boli v minulosti vystavení NDMA a NDEA v sartanoch a vypočítal hladiny denného príjmu na základe zásad v usmernení ICH M7(R1), ktoré sú spojené s dodatočným rizikom počas života na 1 prípad na 100 000 pacientov,
- na základe analýzy potenciálnych hlavných príčin výbor CHMP usúdil, že všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú posúdiť riziko výrobných postupov použitých pre API vo svojich finálnych liekoch na vyhodnotenie rizika tvorby N-nitrozamínov a následnej kontaminácie,
- dvojročné prechodné obdobie sa považuje za prijateľné na zmenu výrobných postupov s cieľom dosiahnuť syntézy, pri ktorých sa netvorí N-nitrozamíny, na prijatie analytických metód pre stratégiu kontroly a na zabránenie nedostatku liekov,
- počas tohto obdobia majú byť nečistoty NDMA a NDEA v API kontrolované pre prechodné obdobie podľa limitov vypočítaných na základe zásad v usmernení ICH M7(R1) s použitím schválených testov,

- po prechodnom období sa má zaviesť limit pre NDMA a NDEA maximálne 0,03 ppm, ktorý odzrkadľuje najnižšiu kvantifikovateľnú hladinu na základe kapacity dostupných analytických metód,
- ak by sa zistili ďalšie N-nitróزامíny, má sa to bezodkladne nahlásiť príslušným orgánom spolu s posúdením toxikologických údajov o nečistote, klinickým posúdením v prípade vystavených pacientov, analýzou hlavnej príčiny a plánom nápravných opatrení,
- výbor CHMP nemohol identifikovať metódy na skríning rakoviny, ktoré by boli pre pacientov prínosom, vzhľadom na neistotu cieľového orgánu (orgánov) toxicity NDMA/NDEA u ľudí a riziká opatrení na sledovanie pacientov, ako je kolonoskopia alebo gastroskopia, ktoré môžu prevýšiť teoretické nadmerné riziko rakoviny.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan ostáva priaznivý za predpokladu vyššie opísaných podmienok.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan.

Príloha II

Podmienky vydania povolenia (povolení) na uvedenie na trh

Podmienky vydania povolenia na uvedenie na trh	Termín																																				
<p>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí zabezpečiť preskúmanie výrobných postupov liekových látok použitých pre svoje lieky z hľadiska potenciálneho rizika tvorby N-nitrozamínov a v prípade potreby zmenu s cieľom čo najviac minimalizovať kontamináciu nitrozámami.</p>	<p>do 2 rokov od rozhodnutia Komisie</p>																																				
<p>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí pre všetky N-nitrozamíny zabezpečiť zavedenie stratégie kontroly šarží liekových látok použitých pre svoje lieky.</p>	<p>v čase rozhodnutia Komisie</p>																																				
<p>Držiteľ povolenia na uvedenie na trh musí pre N-nitrózodimetylamín (NDMA) a N-nitrózodietylamín (NDEA) zaviesť tieto špecifikácie pre liekovú látku:</p> <p>1) Pre prechodné obdobie dvoch rokov sa majú zaviesť limity pre NDMA a NDEA uvedené ďalej:</p> <table border="1" data-bbox="167 672 1173 981"> <thead> <tr> <th>Lieková látka*</th> <th>Max. denná dávka (mg)</th> <th>NDEA Limitná hodnota v ng/deň</th> <th>NDEA Limitná hodnota v ppm v API</th> <th>NDMA Limitná hodnota v ng/deň</th> <th>NDMA Limitná hodnota v ppm v API</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Valsartan</td> <td>320</td> <td>26,5</td> <td>0,082</td> <td>96,0</td> <td>0,300</td> </tr> <tr> <td>Losartan</td> <td>150</td> <td>26,5</td> <td>0,177</td> <td>96,0</td> <td>0,640</td> </tr> <tr> <td>Olmesartan</td> <td>40</td> <td>26,5</td> <td>0,663</td> <td>96,0</td> <td>2,400</td> </tr> <tr> <td>Irbesartan</td> <td>300</td> <td>26,5</td> <td>0,088</td> <td>96,0</td> <td>0,320</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>32</td> <td>26,5</td> <td>0,820</td> <td>96,0</td> <td>3,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Tieto limity nie sú aplikovateľné na šarže, v ktorých bol súbežne identifikovaný viac ako jeden z uvedených N-nitrozamínov; takéto šarže sa majú zamietnuť.</p> <p>2) Po prechodnom období dvoch rokov sa má zaviesť limit pre NDMA a NDEA maximálne 0,03 ppm.</p>	Lieková látka*	Max. denná dávka (mg)	NDEA Limitná hodnota v ng/deň	NDEA Limitná hodnota v ppm v API	NDMA Limitná hodnota v ng/deň	NDMA Limitná hodnota v ppm v API	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>v čase rozhodnutia Komisie</p> <p>do 2 rokov od rozhodnutia Komisie</p>
Lieková látka*	Max. denná dávka (mg)	NDEA Limitná hodnota v ng/deň	NDEA Limitná hodnota v ppm v API	NDMA Limitná hodnota v ng/deň	NDMA Limitná hodnota v ppm v API																																
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																																