

Bilag I
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Som led i vurderingen i artikel 31-indbringelsesproceduren for sartaner med en tetrazolring anbefalede udvalget, at betingelserne for sartaner med en tetrazolring bør gennemgås for at tage hensyn til anbefalingerne fra artikel 5, stk. 3-vurderingen af nitrosaminer. Den 29. juli 2020 sendte Europa-Kommissionen et brev til EMA og bad om en vurdering af betydningen af udfaldet af den artikel 5, stk. 3-vurdering af nitrosaminer, der blev vedtaget den 25. juni 2020, i forhold til CHMP's udtalelse af 31. januar 2019, hvad angår den videnskabelige vurdering og gennemgang i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF vedrørende angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) indeholdende en tetrazolgruppe (EMA/H/A-31/1471).

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

På grundlag af den viden om forekomst af nitrosaminer i lægemidler, der er samlet ind siden sartan-proceduren, og i lyset af de data, der er blevet undersøgt i artikel 5, stk. 3-gennemgangen, især i relation til metoden til beregning af grænseværdierne i tilfælde af (poly)kontaminering og mulige kerneårsager, vurderer CHMP, at udfaldet af indbringelsesproceduren vedrørende sartaner bør ændres under hensyn til udfaldet af artikel 5, stk. 3-gennemgangen. I betragtning af at sartan-sagen er meget godt belyst, og at API-processerne blev identificeret som den primære og i mange tilfælde eneste kerneårsag, er CHMP af den opfattelse, at der ikke er noget specifikt aspekt, der kan berettige en generel undtagelse for sartaner med en tetrazolring.

I artikel 5, stk. 3-gennemgangen kunne CHMP ikke støtte tilgangen med at kontrollere nitrosaminer på grundlag af analyserbarheden (dvs. den tekniske grænseværdi for det aktive farmaceutiske stof), da denne metode ikke tager hensyn til toksikologiske data, og grænseværdierne kan være forskellige for forskellige nitrosaminer; desuden kan metoden medføre forskellige faktiske eksponeringer afhængigt af den daglige dosis af lægemidlet. Nitrosaminer bør generelt også kontrolleres som færdigt lægemiddel, da adskillige kerneårsager blev afdækket i relation til fremstillingen af det færdige produkt. Kontrolpunktet for nitrosaminer bør vælges på en sådan måde, at det giver sikkerhed for, at forekomsten af urenheden i det færdige produkt er under den acceptable grænse.

På denne baggrund vurderer CHMP, at anbefalingerne fra artikel 5, stk. 3-gennemgangen også er relevante for sartaner med en tetrazolring.

CHMP konkluderer derfor, at benefit/risk-forholdet for angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) med en tetrazolgruppe (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) er positivt under forudsætning af, at de ovenfor beskrevne ændringer af betingelserne for markedsføringstilladelse indføres.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- CHMP har vurderet brevet af 29. juli 2020 fra Europa-Kommissionen til Det Europæiske Lægemiddelagentur.
- CHMP har gennemgået betingelserne fra proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) med en tetrazolgruppe (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) i lyset af anbefalingerne fra gennemgangen i henhold til artikel 5, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 vedrørende nitrosaminurenheder i lægemidler til mennesker.

- CHMP vurderer, at der ikke findes noget specifikt aspekt, der berettiger en generel undtagelse for sartaner med en tetrazolring, og går ind for, at NDMA- og NDEA-specifikationer fra det aktive stof flyttes til det færdige produkt med en grænseværdi, der er i overensstemmelse med ICH M7(R1)-principperne for "cohort of concern"-stoffer med livslang eksponering.
- Artikel 5, stk. 3-gennemgangens anbefalinger vedrørende flere nitrosaminkontamineringer, undladelse af testning og muligheden for at springe testning over finder desuden også anvendelse.
- Generelt kan risikovurderingen af færdige sartanprodukter med en tetrazolring følge tidsplanen i opfordringen til gennemgang af produkter med kemisk fremstillede aktive stoffer i betragtning af den indsats, der er nødvendig for fuldt ud at belyse eventuelle mulige risici og udføre testning, f.eks. for andre nitrosaminer. Fristen for tilvejebringelse af risikovurderingen for det aktive stof kan imidlertid fastholdes som to år efter den initiale kommissionsafgørelse, da det må forventes, at indehaverne af markedsføringstilladelse allerede er i gang med at opfylde denne betingelse.

CHMP's udtalelse

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) med en tetrazolgruppe (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer af betingelserne indføres.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for angiotensin-II-receptorantagonister (sartaner) med en tetrazolgruppe (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).