

**Anhang I**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Als Teil der Bewertung des Befassungsverfahrens gemäß Artikel 31 für Sartane mit einem Tetrazolring empfahl der Ausschuss zwecks Berücksichtigung der Empfehlungen gemäß Artikel 5 Absatz 3 zu Nitrosaminen die Überprüfung der Bedingungen für Sartane mit einem Tetrazolring. Am 29. Juli 2020 übermittelte die Europäische Kommission ein Schreiben an die EMA, in dem sie um eine Bewertung der Auswirkungen des Ergebnisses der Bewertung gemäß Artikel 5 Absatz 3 zu Nitrosaminen, die am 25. Juni 2020 bezüglich des Gutachtens des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom 31. Januar 2019 zur wissenschaftlichen Bewertung und Überprüfung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG zu Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einer Tetrazolgruppe (EMA/H/A-31/1471) abgegeben wurde, ersuchte.

### **Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung**

Auf der Grundlage des seit dem Sartane-Verfahren erworbenen Wissens bezüglich des Vorhandenseins von Nitrosaminen in Arzneimitteln und unter Berücksichtigung der im Rahmen der Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 bewerteten Daten, insbesondere hinsichtlich der Methodik zur Berechnung der Grenzwerte im Falle einer (Mehrfach-)Kontamination und der potenziellen Ursachen, kam der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zu dem Schluss, dass das Ergebnis des Sartane-Verfahrens zwecks Berücksichtigung des Ergebnisses der Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 geändert werden sollte. Da der Sartan-Fall sehr gut untersucht ist und die Verfahren für pharmazeutische Wirkstoffe (API) als die Hauptursache und oftmals als die einzige Ursache ermittelt wurden, ist der CHMP der Ansicht, dass es keinen spezifischen Gesichtspunkt gibt, der eine generelle Ausnahme für Sartane mit einem Tetrazolring rechtfertigen würde.

In der Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 wurde der Ansatz, Nitrosamine auf Grundlage der Analysefähigkeit (d. h. auf Grundlage der technischen Grenzwerte auf Ebene der pharmazeutischen Wirkstoffe) zu kontrollieren, durch den CHMP nicht befürwortet, weil dadurch toxikologische Daten nicht berücksichtigt werden, Grenzwerte für verschiedene Nitrosamine unterschiedlich sein können und es dadurch außerdem zu unterschiedlichen tatsächlichen Expositionen abhängig von der Tagesdosis des Arzneimittels kommen könnte. Nitrosamine sollten normalerweise auch im Endprodukt kontrolliert werden, da mehrere Ursachen ermittelt wurden, die mit der Herstellung des Endproduktes im Zusammenhang stehen. Der Kontrollpunkt für Nitrosamine sollte so gewählt werden, dass er Gewissheit über das Vorhandensein von Verunreinigungen unterhalb eines akzeptablen Grenzwertes im Endprodukt gibt.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel ist daher der Auffassung, dass die in der Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 gegebenen Empfehlungen auch auf Sartane mit einem Tetrazolring anwendbar sind.

In Anbetracht des Vorstehenden kam der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einer Tetrazolgruppe (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan) günstig ausfällt, sofern die Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen wie oben beschrieben geändert werden.

### **Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) befasste sich mit dem Schreiben der Europäischen Kommission vom 29. Juli 2020 an die EMA.

- Der CHMP prüfte die Bedingungen für das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einer Tetrazolgruppe (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan) im Rahmen der Empfehlungen aus der Überprüfung gemäß Artikel 5 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zu Nitrosamin-Verunreinigungen in Humanarzneimitteln.
- Der CHMP kam zu dem Schluss, dass es keinen spezifischen Gesichtspunkt gibt, der eine generelle Ausnahme für Sartane mit einem Tetrazolring rechtfertigen würde, und kam überein, die NDMA- und NDEA-Spezifikationen von den Wirkstoffen zum Endprodukt zu verschieben und einen Grenzwert entsprechend der ICH-Leitlinie M7(R1) für Stoffe, die im Hinblick auf eine lebenslange Exposition eine besorgniserregende Kohorte („cohort of concern“) von Stoffen darstellen, vorzusehen.
- Zusätzlich sind die Empfehlungen auf der Grundlage von Artikel 5 Absatz 3 zu mehreren Nitrosamin-Kontaminationen, zur Unterlassung von Tests und der Möglichkeit zur Unterlassung von Tests ebenfalls anwendbar.
- Im Allgemeinen kann die Risikobewertung für Sartane (Endprodukte) mit einem Tetrazolring entsprechend den Zeitvorgaben der Aufforderung zur Überprüfung für Produkte, die auf chemischem Wege hergestellte Wirkstoffe enthalten, erfolgen, wobei der Aufwand zur vollständigen Abklärung aller potenziellen Risiken und zur Durchführung von Tests, etwa bezüglich anderer Nitrosamine, zu berücksichtigen ist. Die Frist zur Vorlage der Risikobewertung für den Wirkstoff (zwei Jahre ab der ursprünglichen Entscheidung der Kommission) kann jedoch beibehalten werden, da erwartet werden kann, dass die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der Erfüllung dieser Bedingung bereits Fortschritte erzielt haben.

### **Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel**

Im Ergebnis erachtet der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einer Tetrazolgruppe (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan) unter den vorstehend beschriebenen Änderungen der Bedingungen weiterhin als günstig.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane) mit einer Tetrazolgruppe (Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Valsartan).