

**Παράρτημα Ι**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Στο πλαίσιο της αξιολόγησης δυνάμει της διαδικασίας παραπομπής του άρθρου 31 για τις σαρτάνες με δακτύλιο τετραζόλης, η επιτροπή εισηγήθηκε την αναθεώρηση των όρων για τις σαρτάνες με δακτύλιο τετραζόλης λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις του άρθρου 5 παράγραφος 3 για τις νιτροζαμίνες. Στις 29 Ιουλίου 2020, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή απέστειλε επιστολή στον EMA ζητώντας την αξιολόγηση του αντίκτυπου των αποτελεσμάτων της αξιολόγησης των νιτροζαμινών της 25ης Ιουνίου 2020, δυνάμει του άρθρου 5 παράγραφος 3, κατόπιν της γνώμης της CHMP της 31ης Ιανουαρίου 2019 σχετικά με την επιστημονική αξιολόγηση και επισκόπηση, δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, των ανταγωνιστών υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (σαρτάνες) που περιέχουν δακτύλιο τετραζόλης (EMEA/H/A-31/1471).

### **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης**

Βάσει των γνώσεων που αποκτήθηκαν σχετικά με την παρουσία νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής για τις σαρτάνες και λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων που αξιολογήθηκαν στο πλαίσιο της επισκόπησης δυνάμει του άρθρου 5 παράγραφος 3, ειδικότερα όσον αφορά τη μέθοδο υπολογισμού των ορίων σε περίπτωση (πολλαπλής) επιμόλυνσης και τις δυνητικές γενεσιουργές αιτίες, η CHMP έκρινε ότι το αποτέλεσμα της διαδικασίας παραπομπής των σαρτανών πρέπει να τροποποιηθεί προκειμένου να ληφθεί υπόψη το αποτέλεσμα της επισκόπησης του άρθρου 5 παράγραφος 3. Εκτιμώντας ότι η περίπτωση των σαρτανών έχει μελετηθεί διεξοδικά και ότι η διεργασία παρασκευής της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας προσδιορίστηκε ως η βασική και, συχνά, ως η μόνη γενεσιουργός αιτία, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι δεν υπάρχει κάποιο ειδικό ζήτημα που να απαιτεί τη γενική εξαίρεση των σαρτανών με δακτύλιο τετραζόλης.

Στην επισκόπηση βάσει του άρθρου 5 παράγραφος 3, η CHMP δεν υποστήριξε την προσέγγιση περί ελέγχου των νιτροζαμινών με βάση την αναλυτική ικανότητα (ήτοι, τεχνικό όριο που εφαρμόζεται σε επίπεδο δραστικής φαρμακευτικής ουσίας), καθώς αυτή δεν λαμβάνει υπόψη τα τοξικολογικά δεδομένα, τα δε όρια ενδέχεται να είναι διαφορετικά στις διάφορες νιτροζαμίνες. Άλλωστε, ανάλογα με την ημερήσια δόση του φαρμακευτικού προϊόντος, η εφαρμογή αυτής της προσέγγισης θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαφορετική πραγματική έκθεση. Οι νιτροζαμίνες πρέπει επίσης να ελέγχονται συνήθως στο επίπεδο του τελικού προϊόντος, καθώς προκύπτουν ποικίλες γενεσιουργές αιτίες που σχετίζονται με την παρασκευή του τελικού προϊόντος. Το σημείο ελέγχου για τις νιτροζαμίνες πρέπει να επιλέγεται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να διασφαλίζει την παρουσία προσμίξεων κάτω από το αποδεκτό όριο στο τελικό προϊόν.

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι οι συστάσεις που εκδόθηκαν κατά την επισκόπηση δυνάμει του άρθρου 5 παράγραφος 3 αφορούν και τις σαρτάνες με δακτύλιο τετραζόλης.

Βάσει των ανωτέρω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (σαρτάνες) που περιέχουν ομάδα τετραζόλης (καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη) είναι θετική, υπό την προϋπόθεση της συμπερίληψης των αλλαγών στους όρους της άδειας κυκλοφορίας που περιγράφονται ανωτέρω.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας ότι

- Η CHMP έλαβε υπόψη την επιστολή της Ευρωπαϊκής Επιτροπής προς τον EMA με ημερομηνία 29 Ιουλίου 2020.

- Η CHMP εξέτασε τους όρους της διαδικασίας του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για τους ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (σαρτάνες) που περιέχουν ομάδα τετραζόλης (καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη) στο πλαίσιο των συστάσεων που συμπεριλήφθηκαν στην επισκόπηση δυνάμει του άρθρου 5 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, σχετικά με τις προσμείξεις νιτροζαμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.
- Η CHMP έκρινε ότι δεν εγείρεται κάποιο ειδικό ζήτημα λόγω του οποίου να απαιτείται γενική εξαίρεση των σαρτανών με δακτύλιο τετραζόλης και ενέκρινε τη μετακίνηση των προδιαγραφών για τη Ν-νιτροζοδιμεθυλαμίνη (NDMA) και τη Ν-νιτροζοδιαιθυλαμίνη (NDEA) από τη δραστική ουσία στο τελικό προϊόν, με όριο που καθορίζεται σύμφωνα με τις αρχές M7(R1) του ICH σχετικά με την κοόρτη ουσιών που εγείρουν ανησυχία σε περίπτωση έκθεσης εφ' όρου ζωής.
- Επιπλέον, ισχύουν επίσης οι συστάσεις του άρθρου 5 παράγραφος 3 όσον αφορά τις πολλαπλές επιμολύνσεις με νιτροζαμίνες, την παράλειψη δοκιμών και την επιλογή παράκαμψης δοκιμών.
- Γενικά, για την αξιολόγηση κινδύνου των τελικών προϊόντων σαρτανών με δακτύλιο τετραζόλης μπορεί να εφαρμοστεί το χρονοδιάγραμμα της επανεξέτασης των προϊόντων που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες παρασκευάζονται μέσω χημικής σύνθεσης, λαμβάνοντας υπόψη την προσπάθεια που απαιτείται για να αποσαφηνιστεί πλήρως οιοσδήποτε δυνητικός κίνδυνος και για να διενεργηθούν οι δοκιμές, π.χ. για άλλες νιτροζαμίνες. Η προθεσμία υποβολής αξιολόγησης κινδύνου για τις δραστικές ουσίες μπορεί ωστόσο να διατηρηθεί στα δύο χρόνια μετά την αρχική απόφαση της Επιτροπής, καθώς θεωρείται ότι οι ΚΑΚ έχουν ήδη προχωρήσει συμμορφούμενοι προς τον συγκεκριμένο όρο.

### **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Ως εκ τούτου, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (σαρτάνες) που περιέχουν ομάδα τετραζόλης (καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη) παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στους όρους που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης II (σαρτάνες) που περιέχουν ομάδα τετραζόλης (καντεσαρτάνη, ιρβεσαρτάνη, λοσαρτάνη, ολμεσαρτάνη, βαλσαρτάνη)