

**I lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Tetrasoolitsükliga sartaane käsitletud, artikli 31 kohase esildismenetluse osana soovitas komitee läbi vaadata tetrasoolitsükliga sartaanide tingimused, et arvestada artikli 5 lõike 3 kohaseid soovitusi nitrosamiinide kohta. Euroopa Komisjon saatis 29. juulil 2020 Euroopa Raviametile kirja, milles palus nitrosamiinide suhtes 25. juunil 2020 tehtud artikli 5 lõike 3 kohase hinnangu mõjuhindangut seoses inimravimite komitee 31. jaanuari 2019 arvamusega, mis käsitles tetrasoolirühma sisaldavate angiotensiin II retseptori antagonistide (sartaanide) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast teaduslikku hindamist ja läbivaatamist (EMA/H/A-31/1471).

### **Teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Tuginedes teadmistele, mis on saadud nitrosamiinide esinemise kohta ravimites alates sartaanide esildismenetlusest ning arvestades artikli 5 lõike 3 kohasel läbivaatamisel hinnatud andmeid, eelkõige seoses (polü)kontaminatsiooni piirmäärade arvutamise ja võimalike algpõhjustega, leidis inimravimite komitee, et sartaanide esildismenetluse tulemusi tuleb muuta, et arvestada artikli 5 lõike 3 kohase läbivaatusmenetluse tulemusi. Arvestades, et sartaanide juhtumit on väga põhjalikult uuritud ning peamise ja sageli ainsa algpõhjusena tuvastati toimeainega seotud protsessid, on inimravimite komitee arvamusel, et puudub konkreetne aspekt, mis toetaks tetrasoolirühmaga sartaanide korral ülderandit.

Artikli 5 lõike 3 kohases läbivaatusmenetluses ei toetanud inimravimite komitee lähenemist, et nitrosamiinide ohjamine põhineb analüütilisel suutlikkusel (st toimeaine tasandil kasutatava tehnilise piirmääraga), sest see ei arvesta toksikoloogilisi andmeid ja piirmäärad võivad olla eri nitrosamiinide korral erinevad, samuti võib see tekitada ravimi ööpäevasest annusest oleneva tegeliku kokkupuute varieeruvuse. Samuti tuleb nitrosamiine ohjata tavaliselt valmisravimi tasandil, sest on ilmnenud mitu algpõhjust seoses valmisravimite tootmisega. Nitrosamiinide ohjepunkt tuleb valida nii, et valmisravimis tagatakse lisandite sisaldus alla vastuvõetavuspiiri.

Seega leiab inimravimite komitee, et artikli 5 lõike 3 kohase läbivaatusmenetluse soovitused on asjakohased ka tetrasoolirühmaga sartaanide korral.

Ülaltoodud arvestades järeldas inimravimite komitee, et tetrasoolirühma sisaldavate angiotensiin II retseptori antagonistide (sartaanid; kandesartaan, irbesartaan, olmesartaan, valsartaan) kasulikkuse ja riski suhe on soodne, kui muudetakse müügilubade tingimusi, nagu on kirjeldatud eespool.

### **Inimravimite komitee arvamuse alused**

Arvestades et

- inimravimite komitee vaatas läbi Euroopa Komisjoni 29. juuli 2020 kirja Euroopa Raviametile.
- Inimravimite komitee vaatas läbi direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse tingimused, mis käsitles tetrasoolirühma sisaldavaid angiotensiin II retseptori antagonistide (sartaanid; kandesartaan, irbesartaan, losartaan, olmesartaan, valsartaan), kooskõlas soovitustega, mis tehti seoses määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 5 lõike 3 kohase menetlusega, mis käsitles nitrosamiinilisandeid inimravimites.
- Inimravimite komitee oli seisukohal, et puudub konkreetne aspekt, mis toetaks tetrasoolitsükliga sartaanide korral ülderandit, ning nõustus NDMA ja NDEA nõuete ülekandmisega toimeainelt valmisravimile, kasutades piirmäära, mis vastab ohtlike ainete kohordiga eluaegse kokkupuute ICH M7(R1) põhimõtetele.

- Lisaks kohaldatakse artikli 5 lõike 3 kohaseid soovitusi mitmekordsete nitrosamiinisaaste ning katsetamisest tervikliku või osalise loobumise kohta.
- Üldiselt saab tetrasoolitsükliga sartaanide valmisravimite riskihindamisel järgida keemiliselt toodetavaid toimeaineid sisaldavate ravimite läbivaatamise ajakava, arvestades tegevust võimalike riskide täielikul selgitamisel ja katsetamisel, näiteks muude nitrosoamiinide korral. Toimeaine riskihinnangu esitamise tähtjaks võib siiski jääda kaks aastat pärast komisjoni esialgset otsust, sest võib eeldada, et müügiloa hoidjad juba täidavad seda tingimust.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et tetrasoolirühma sisaldavate angiotensiin II retseptori antagonistide (sartaanid; (kandesartaan, irbesartaan, losartaan, olmesartaan, valsartaan) kasulikkuse ja riski suhe jääb soodsaks, kui muudetakse müügilubade tingimusi, nagu on kirjeldatud eespool.

Inimravimite komitee soovib seega muuta tetrasoolirühma sisaldavate angiotensiin II retseptori antagonistide (sartaanid; (kandesartaan, irbesartaan, losartaan, olmesartaan, valsartaan) müügilubade tingimusi.