

**Liite I**  
**Tieteelliset päätelmät**

## **Tieteelliset päätelmät**

Osana 31 artiklan mukaiseen lausuntomenettelyyn kuuluvaa arviointia, joka koski tetratsolirenkaan sisältäviä sartaaneja, komitea suositteli, että tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien myyntilupien ehtoja on tarkistettava, jotta niissä voidaan ottaa huomioon 5 artiklan 3 kohdan mukaisesti annetut nitrosamiineja koskevat suositukset. Euroopan komissio lähetti 29. heinäkuuta 2020 Euroopan lääkevirastolle kirjeen, jossa se pyysi virastoa arvioimaan nitrosamiineja koskevan, 5 artiklan 3 kohdan mukaisen arvioinnin (päivätty 25. kesäkuuta 2020) tuloksen vaikutusta lääkevalmistekomitean 31. tammikuuta 2019 antamaan lausuntoon, joka koski tetratsoliryhmän sisältävien angiotensiini II -reseptorin antagonistien (sartaanien) tieteellistä arviointia ja niitä koskevien ehtojen tarkistamista direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla (EMA/H/A-31/1471).

### **Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista**

Niiden tietojen perusteella, joita lääkevalmisteissa olevista nitrosamiineista saatiin sartaaneja koskevasta lausuntomenettelystä, ja kun otetaan huomioon 5 artiklan 3 kohdan mukaisen arvioinnin kohteena olleet tiedot, etenkin (moninkertaisen) kontaminaation raja-arvojen laskemismenetelmien ja mahdollisten perussyiden osalta, lääkevalmistekomitea katsoi, että sartaaneja koskevan lausuntomenettelyn tulosta pitäisi muuttaa siten, että siinä otetaan huomioon 5 artiklan 3 kohdan mukaisen arvioinnin tulos. Koska sartaaneja koskeva tapaus on tutkittu erittäin hyvin ja koska epäpuhtauksien pääasialliseksi ja usein myös ainoaksi perussyyksi määritettiin vaikuttava aine, lääkevalmistekomitea katsoo, ettei ole mitään tiettyä seikkaa, jonka pohjalta tetratsolirenkaan sisältäviä sartaaneja koskeva yleinen poikkeus olisi perusteltu.

Lääkevalmistekomitea ei 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa arvioinnissa puoltanut toimintatapaa, jonka mukaan nitrosamiineja olisi valvottu analyttisten menetelmien suorituskyvyn perusteella (ts. teknisellä raja-arvolla, jota olisi sovellettu vaikuttavan aineen tasolla), koska tällöin ei oteta huomioon toksikologisia tietoja ja koska eri nitrosamiinien raja-arvot voivat vaihdella. Lisäksi se voisi johtaa myös siihen, että todellinen altistuminen vaihtelisi lääkevalmisteen päivittäisen annoksen mukaan. Nitrosamiineja on valvottava myös lopputuotteen tasolla, sillä menettelyssä kävi ilmi, että monet perussyistä liittyvät lopputuotteen valmistukseen. Nitrosamiinien valvontapiste prosessissa on valittava siten, että sen avulla saadaan varmuus siitä, että lopputuotteessa olevien epäpuhtauksien määrä on hyväksyttävää raja-arvoa pienempi.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa arvioinnissa annetut suositukset ovat oleellisia myös tetratsolirenkaan sisältävien sartaanien osalta.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että niiden angiotensiini II -reseptorin antagonistien (sartaanien), jotka sisältävät tetratsolirenkaan (irbesartaani, kandesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani), hyöty-riskisuhde on suotuisa, kunhan myyntilupien ehtoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

### **Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea otti huomioon 29. heinäkuuta 2020 päivätyn kirjeen, jonka Euroopan komissio lähetti Euroopan lääkevirastolle.
- Lääkevalmistekomitea tarkisti ehdot direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen, niitä angiotensiini II -reseptorin antagonistteja (sartaaneja), jotka sisältävät tetratsolirenkaan (irbesartaani, kandesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani), koskevan menettelyn

perusteella. Tarkistuksessa otettiin huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 3 kohdan mukaisessa arvioinnissa, jotka koskivat ihmisille tarkoitetuissa lääkevalmisteissa olevia nitrosamiiniepäpuhtauksia, annetut suositukset.

- Lääkevalmistekomitea totesi, ettei ole mitään sellaista seikkaa, jonka vuoksi tetratsolirenkaan sisältäviä sartaaneja koskeva yleinen poikkeus olisi perusteltu. Komitea päätti, että NDMA:ta ja NDEA:ta koskevat spesifikaatiot siirretään vaikuttavan aineen tiedoista lopputuotteen tietoihin ja että huolta aiheuttavien aineiden kohortille määritetään ICH M7(R1) -periaatteiden mukainen elinikäistä altistumista koskeva raja-arvo.
- Lisäksi sovelletaan myös 5 artiklan 3 kohdan nojalla annettuja suosituksia, jotka koskevat moninkertaisia nitrosamiinikontaminaatioita, testauksen tekemättä jättämistä ja mahdollisuutta hyödyntää jaksoittaista testausta (skip testing).
- Tetratsolirenkaan sisältävät sartaanit -lopputuotteiden riskinarvioinnissa voidaan yleensä noudattaa määräaikoja, jotka koskevat kemiallisesti valmistettuja vaikuttavia aineita sisältävien valmisteiden arviointia, kun otetaan huomioon työmäärä, jota mahdollisten riskien perusteellinen selvittäminen ja testauksen toteuttaminen esimerkiksi muiden nitrosamiinien varalta edellyttää. Määräaika, johon mennessä vaikuttavan aineen riskinarviointi on tehtävä, voidaan kuitenkin edelleen pitää kahdessa vuodessa komission ensimmäisestä päätöksestä, koska voidaan olettaa, että myyntiluvan haltijat ovat jo edistyneet tämän ehdon täyttämässä.

### **Lääkevalmistekomitean lausunto**

Lääkevalmistekomitea katsoo, että niiden angiotensiini II -reseptorin antagonistien (sartaanien), jotka sisältävät jonkin tetratsoliryhmän (irbesartaani, kandesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani), hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan myyntiluvan ehtoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Siksi lääkevalmistekomitea suosittelee, että niiden angiotensiini II -reseptorin antagonistien (sartaanien), jotka sisältävät tetratsoliryhmän (irbesartaani, kandesartaani, losartaani, olmesartaani, valsartaani), myyntilupien ehtoja muutetaan.