

Allegato I
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Nell'ambito della valutazione della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 per i sartani con un anello tetrazolico, il comitato ha raccomandato di rivedere le condizioni per i sartani con un anello tetrazolico al fine di tenere conto delle raccomandazioni, ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, sulle nitrosammine. In data 29 luglio 2020, la CE ha inviato una lettera all'EMA richiedendo la valutazione dell'impatto dell'esito della valutazione di cui all'articolo 5, paragrafo 3, sulle nitrosammine adottata in data 25 giugno 2020 sul parere del CHMP del 31 gennaio 2019 per la valutazione scientifica e il riesame ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, concernente gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) contenenti un gruppo tetrazolico (EMA/H/A-31/1471).

Sintesi generale della valutazione scientifica

Sulla base delle conoscenze acquisite in merito alla presenza di nitrosammine nei medicinali sin dal deferimento dei sartani e tenuto conto dei dati valutati nell'ambito del riesame ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, in particolare in riferimento alla metodologia per calcolare i limiti in caso di (poli)contaminazione e le potenziali cause originarie, il CHMP ha ritenuto che l'esito del deferimento relativo ai sartani debba essere modificato al fine di prendere in considerazione l'esito del riesame ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3. Avendo ritenuto che il caso dei sartani è oggetto di studi molto approfonditi e che i processi API sono stati identificati come la principale e spesso unica causa originaria, il CHMP è del parere che non vi sia alcun aspetto specifico che giustifichi un'eccezione generale per i sartani con un anello tetrazolico.

Nel riesame ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, il CHMP non ha avvalorato l'approccio relativo al controllo delle nitrosammine basato sulla capacità analitica (ovvero, limite tecnico applicato a livello di principio attivo farmacologico), in quanto ciò non tiene conto dei dati tossicologici e i limiti possono essere diversi per nitrosammine differenti, inoltre, potrebbe portare a diverse esposizioni effettive a seconda della dose giornaliera del medicinale. Le nitrosammine dovrebbero anche essere controllate di solito a livello di prodotto finito, poiché sono emerse diverse cause originarie correlate alla fabbricazione dello stesso. Il punto di controllo per le nitrosammine dovrebbe essere selezionato in modo tale da garantire la presenza dell'impurezza al di sotto del limite accettabile nel prodotto finito.

Pertanto, il CHMP ritiene che le raccomandazioni adottate nel riesame di cui all'articolo 5, paragrafo 3, siano pertinenti anche per i sartani con anello tetrazolico.

Alla luce di quanto sopra, il CHMP è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) contenenti un gruppo tetrazolico (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) sia favorevole fatte salve le modifiche delle condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio come descritto sopra.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il CHMP ha preso in considerazione la lettera della CE all'EMA del 29 luglio 2020
- il CHMP ha riesaminato le condizioni della procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) contenenti un gruppo tetrazolico (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) nel quadro delle raccomandazioni tratte dal riesame ai sensi dell'articolo 5, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004, sulle impurezze nitrosamminiche nei medicinali per uso umano

- il CHMP ha ritenuto che non vi sia alcun aspetto specifico che giustifichi un'eccezione generale per i sartani con un anello tetrazolico e ha convenuto di spostare le specifiche su NDMA e NDEA dal principio attivo al prodotto finito, con un limite secondo i principi dell'ICH M7(R1) per una coorte di sostanze che destano preoccupazione per l'esposizione permanente
- inoltre, sono applicabili anche le raccomandazioni di cui all'articolo 5, paragrafo 3, sulle contaminazioni multiple da nitrosammine, sull'omissione delle prove e sull'opzione di *skip testing* (modifica della frequenza delle prove)
- in generale, la valutazione dei rischi per i sartani con un anello tetrazolico come prodotti finiti può seguire le scadenze della richiesta di riesame per i prodotti contenenti principi attivi fabbricati chimicamente, considerato lo sforzo necessario per chiarire completamente eventuali rischi potenziali ed eseguire le prove, ad es. per altre nitrosammine. Il termine per presentare una valutazione dei rischi per il principio attivo può tuttavia essere mantenuto a due anni dalla decisione iniziale della Commissione, poiché è lecito aspettarsi che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio abbiano già compiuto progressi nel soddisfare tale condizione.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) contenenti un gruppo tetrazolico (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) resti favorevole fatte salve le modifiche delle condizioni descritte sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio degli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II (sartani) contenenti un gruppo tetrazolico (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).