

**I priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## **Mokslinės išvados**

Vertindamas 31 straipsnyje numatytą kreipimąsi dėl tetrazolo žiedą turinčių sartanų, komitetas rekomendavo peržiūrėti tetrazolo žiedą turinčių sartanų registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygas, kad būtų atsižvelgta į pagal 5 straipsnio 3 dalį pateiktas rekomendacijas dėl nitrozaminų. 2020 m. liepos 29 d. Europos Komisija nusiuntė raštą Europos vaistų agentūrai, prašydama įvertinti pagal 5 straipsnio 3 dalį atlikto nitrozaminų vertinimo rezultatų, kurie buvo patvirtinti 2020 m. birželio 25 d., poveikį 2019 m. sausio 31 d. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų (CHMP) nuomonei dėl pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį atlikto angiotenzino II receptorių antagonistų (sartanų) su tetrazolų grupe mokslinio vertinimo ir peržiūros (EMA/H/A-31/1471).

## **Bendroji mokslinio vertinimo santrauka**

Remdamasis po kreipimosi dėl sartanų gautomis žiniomis apie vaistiniuose preparatuose esančius nitrozaminus ir atsižvelgdamas į duomenis, kurie buvo vertinami vykdant 5 straipsnio 3 dalyje numatytą peržiūrą, visų pirma susijusius su ribų apskaičiavimo metodika taršos keliais nitrozaminais atveju ir galimomis esminėmis priežastimis, CHMP laikėsi nuomonės, kad kreipimosi dėl sartanų procedūros išvadas reikėtų iš dalies pakeisti, kad būtų atsižvelgta į 5 straipsnio 3 dalyje numatytos peržiūros išvadas. Apsvarstęs tai, kad sartanų atvejis labai gerai ištirtas, ir į tai, kad nustatyta, jog su veikliąja vaistine medžiaga susiję procesai yra pagrindinė ir neretai vienintelė esminė priežastis, CHMP laikosi nuomonės, kad nėra vieno konkretaus aspekto, dėl kurio tetrazolo žiedą turintiems sartanams būtų pagrįsta taikyti bendrąją išimtį.

Atliekant 5 straipsnio 3 dalyje numatytą peržiūrą, CHMP nepritarė, kad nitrozaminai būtų kontroliuojami naudojant analizės metodą (t. y., techninę ribą, kuri taikoma veikliosios vaistinės medžiagos lygmeniu), nes taip neatsižvelgiama į toksikologinių tyrimų duomenis ir skirtingų nitrozaminų ribos gali skirtis, be to, tai gali lemti skirtingą faktinę ekspoziciją vartojant atitinkamo vaistinio preparato paros dozę. Nitrozaminai paprastai taip pat turėtų būti kontroliuojami galutinio vaisto lygmeniu, nes išryškėjo kelios esminės priežastys, susijusios galutinio vaisto gamyba. Nitrozaminų kontrolės tašką reikėtų pasirinkti taip, kad tai suteiktų galimybę nustatyti priemaišą, kai jos koncentracija galutiniame vaiste nesiekia priimtinos ribos.

Todėl CHMP laikosi nuomonės, kad 5 straipsnio 3 dalyje numatytos peržiūros procedūros metu priimtos rekomendacijos taip pat svarbios tetrazolo žiedą turintiems sartanams.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, CHMP priėjo prie išvados, kad angiotenzino II receptorių antagonistų (sartanų) su tetrazolų grupe (kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano, valsartano) naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti įgyvendinti pirmiau nurodyti registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygų pakeitimai.

## **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- CHMP apsvairstė 2020 m. liepos 29 d. Europos Komisijos raštą Europos vaistų agentūrai;
- CHMP peržiūrėjo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytos procedūros metu nustatytas angiotenzino II receptorių antagonistų (sartanų) su tetrazolų grupe (kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano, valsartano) registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygas, atsižvelgdamas į rekomendacijas dėl nitrozaminų priemaišų žmonėms skirtuose vaistiniuose preparatuose, kurios pateiktos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 3 dalyje numatytos peržiūros procedūros metu;

- CHMP laikėsi nuomonės, kad nėra jokio konkretaus aspekto, dėl kurio tetrazolo žiedą turintiems sartinams būtų pagrįsta taikyti bendrąją išimtį, ir sutarė veikliajai medžiagai nustatyti NDMA ir NDEA specifikacijas perkelti galutiniam vaistui, pagal TSK gairių Nr. M7 R1 priede (toliau – TSK Nr. M7 (R1) įtvirtintus principus, nustatčius visą gyvenimą trunkančio susirūpinimą keliančių medžiagų poveikio ribą;
- be to, taip pat taikytinos vadovaujantis 5 straipsnio 3 dalimi pateiktos rekomendacijos dėl taršos keliais nitrozaminais, tyrimų neįtraukimo ir galimybės neatlikti tyrimų;
- apskritai, galutinių vaistų su tetrazolo žiedą turinčiais sartiniais rizikos vertinimas gali būti atliekamas pagal kvietimo peržiūrėti vaistus, kurių sudėtyje yra cheminiu būdu pagamintų veikliųjų medžiagų, eiga, atsižvelgiant į pastangas, kurių reikia galimai rizikai iširti ir atlikti, pvz., kitų nitrozaminų, tyrimus. Vis dėlto galima palikti nustatytą veikliosios medžiagos rizikos vertinimo pateikimo terminą – 2 metai po pirminio Komisijos sprendimo paskelbimo, nes galima tikėtis, kad registruotojai jau pradėjo įgyvendinti šią sąlygą.

### **CHMP nuomonė**

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad angiotenzino II receptorių antagonistų (sartanų) su tetrazolų grupe (kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano ir valsartano) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti įgyvendinti pirmiau nurodyti registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti angiotenzino II receptorių antagonistų (sartanų) su tetrazolų grupe (kandesartano, irbesartano, losartano, olmesartano ir valsartano) registracijos pažymėjimų sąlygas.