

**Anexo I**  
**Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

No quadro da avaliação do procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º para os sartans com um anel tetrazole, o Comité recomendou que as condições para os sartans com um anel tetrazole deviam ser revistas para ter em consideração as recomendações do artigo 5.º, n.º 3, sobre as nitrosaminas. Em 29 de julho de 2020, a CE enviou uma carta à EMA a solicitar a avaliação do impacto do resultado da avaliação nos termos do artigo 5.º, n.º 3, sobre as nitrosaminas, adotada em 25 de junho de 2020, sobre o parecer do CHMP, de 31 de janeiro de 2019, relativo à avaliação e revisão científica nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (EMEA/H/A-31/1471).

### **Resumo da avaliação científica**

Com base nos conhecimentos adquiridos sobre a presença de nitrosaminas em medicamentos desde o procedimento de consulta para os sartans e tendo em conta os dados avaliados no âmbito da revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, em particular relacionados com a metodologia para calcular os limites em caso de (poli)contaminação e potenciais causas principais, o CHMP considerou que o resultado do procedimento de consulta para os sartans deveria ser alterado para ter em consideração o resultado da revisão do artigo 5.º, n.º 3. Tendo considerado que o caso dos sartans está muito bem estudado e que os processos dos PA foram identificados como a causa principal e, muitas vezes, a única raiz do problema, o CHMP é da opinião que não existe um aspeto específico que justifique uma exceção geral para os sartans com um anel tetrazole.

Na revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, o CHMP não apoiou a abordagem de controlo das nitrosaminas com base na capacidade analítica (ou seja, limite técnico aplicado a nível do princípio ativo farmacêutico), uma vez que esta abordagem não tem em consideração os dados toxicológicos, e os limites podem ser diferentes para diferentes nitrosaminas, podendo, além disso, conduzir a diferentes exposições reais, dependendo da dose diária do medicamento. As nitrosaminas devem também ser controladas geralmente ao nível do produto acabado, uma vez que surgiram várias causas principais relacionadas com o fabrico do produto acabado. O ponto de controlo das nitrosaminas deve ser selecionado de modo a que garanta a presença da impureza abaixo do limite aceitável no produto acabado.

Por conseguinte, o CHMP considera que as recomendações adotadas na revisão em conformidade com o artigo 5.º, n.º 3, também são relevantes para os sartans com um anel tetrazole.

Tendo em conta o que precede, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) é favorável, sob reserva das alterações às condições das autorizações de introdução no mercado descritas anteriormente.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando que:

- O CHMP teve em consideração a carta que CE enviou EMA em 29 de julho de 2020.
- O CHMP reviu as condições do procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para os antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) no âmbito das recomendações da revisão em conformidade com o artigo 5.º, n. 3 do Regulamento (CE) n.º 726/2004 sobre as impurezas de nitrosaminas em medicamentos humanos.

- O CHMP considerou que não existe um aspeto específico que justifique uma exceção geral para os sartans com um anel tetrazole, e concordou em transferir as especificações da NDMA e da NDEA da substância ativa para o produto acabado, com um limite de acordo com os princípios na norma ICH M7(R1) para a coorte de substâncias que suscitam preocupação por exposição ao longo da vida.
- Além disso, são igualmente aplicáveis as recomendações do artigo 5.º, n.º 3, sobre contaminações múltiplas por nitrosaminas, omissão de testes e a opção de *skip testing*.
- Em geral, a avaliação do risco para os sartans em produtos acabados sartans com um anel tetrazole pode seguir os calendários do pedido de revisão para produtos que contenham substâncias ativas fabricadas quimicamente, considerando o esforço necessário para elucidar completamente quaisquer riscos potenciais e realizar testes, por ex., para outras nitrosaminas. A data-limite para a apresentação da avaliação do risco da substância ativa pode, no entanto, ser mantida em dois anos após a decisão inicial da Comissão, uma vez que se pode esperar que os titulares das AIM já tenham progredido no cumprimento desta condição.

### **Parecer do CHMP**

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) permanece favorável, sob reserva das alterações às condições descritas acima.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos antagonistas dos recetores da angiotensina II (sartans) que contêm um grupo tetrazole (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan)