

Anexa I
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Ca parte a evaluării în cadrul procedurii de sesizare în temeiul articolului 31 pentru sartanii cu nucleu tetrazolic, comitetul a recomandat revizuirea condițiilor pentru sartanii cu nucleu tetrazolic pentru a se ține cont de recomandările de la articolul 5 alineatul (3) privind nitrozaminele. La 29 iulie 2020, CE a transmis la EMA o scrisoare prin care solicita evaluarea impactului în urma rezultatului reevaluării nitrozaminelor, în conformitate cu articolul 5 alineatul (3), adoptat la 25 iunie 2020 pe baza avizului CHMP din 31 ianuarie 2019 pentru evaluarea științifică și reevaluarea în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE privind antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartani) care conțin o grupare tetrazolică (EMA/H/A-31/1471).

Rezumat general al evaluării științifice

Pe baza cunoștințelor dobândite, după sesizarea privind sartanii, în legătură cu prezența de nitrozamine în medicamente și ținând cont de datele analizate în cadrul reevaluării în conformitate cu articolul 5 alineatul (3), în special cele legate de metodologia de calcul a limitelor în cazul (poli)contaminării și de cauzele principale potențiale, CHMP a considerat că rezultatul sesizării privind sartanii trebuie modificat, pentru a ține cont de rezultatul reevaluării în conformitate cu articolul 5 alineatul (3). Luând în considerare faptul că problema sartanilor este foarte bine studiată și că procesele utilizate pentru IFA au fost identificate ca fiind cauza principală și deseori singura cauză, CHMP consideră că nu există niciun aspect specific care să justifice o excepție generală în cazul sartanilor cu nucleu tetrazolic.

În cadrul reevaluării în conformitate cu articolul 5 alineatul (3), CHMP nu a susținut ideea de control al nitrozaminelor pe baza capacității analitice (adică limita tehnică aplicată la nivelul ingredientului farmaceutic activ), întrucât aceasta nu ține cont de datele toxicologice, iar limitele pot fi diferite pentru nitrozamine diferite; în plus, acest lucru ar putea duce la expuneri efective diferite, în funcție de doza zilnică de medicament. De asemenea, nitrozaminele trebuie controlate de obicei la nivelul produsului finit, întrucât a reieșit că există mai multe cauze principale legate de fabricația produsului finit. Punctul de control pentru nitrozamine trebuie selectat astfel încât să ofere certitudinea că prezența impurităților rămâne sub limita acceptabilă în produsul finit.

Prin urmare, CHMP consideră că recomandările adoptate în cadrul reevaluării în conformitate cu articolul 5 alineatul (3) sunt relevante și pentru sartanii cu nucleu tetrazolic.

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartani) care conțin o grupare tetrazolică (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) este favorabil, sub rezerva modificării condițiilor din autorizațiile de punere pe piață, astfel cum sunt descrise mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a luat în considerare scrisoarea transmisă de CE către EMA în data de 29 iulie 2020;
- CHMP a analizat condițiile rezultate din procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartani) care conțin o grupare tetrazolică (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) în contextul recomandărilor din reevaluarea în conformitate cu articolul 5 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 privind impuritățile nitrozaminice din medicamentele de uz uman;

- CHMP a considerat că nu există niciun aspect specific care să justifice o excepție generală pentru sartanii cu nucleu tetrazolic și a convenit să transfere specificațiile pentru NDMA și NDEA de la substanța activă la produsul finit, cu o limită conformă cu principiile ICH M7(R1) pentru substanțele aparținând unei cohorte care prezintă motive de îngrijorare legate de expunerea pe durata întregii vieți;
- În plus, sunt aplicabile și recomandările în conformitate cu articolul 5 alineatul (3) privind contaminările multiple cu nitrozamine, omiterea testărilor și opțiunea de modificare a frecvenței testărilor;
- În general, evaluarea riscului pentru produsele finite care conțin sartani cu nucleu tetrazolic poate să respecte calendarul de revizuire a produselor care conțin substanțe active fabricate prin sinteză chimică, având în vedere efortul necesar pentru elucidarea completă a oricăror riscuri potențiale și pentru efectuarea testelor, de exemplu pentru identificarea altor nitrozamine. Totuși, termenul de prezentare a evaluării riscului pentru substanța activă poate fi menținut la doi ani, conform deciziei inițiale a Comisiei, întrucât este de presupus că DAPP au înregistrat deja progrese în îndeplinirea acestei condiții.

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartani) care conțin o grupare tetrazolică (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aduse condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru antagoniștii receptorilor angiotensinei II (sartani) care conțin o grupare tetrazolică (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).