

Príloha I
Vedecké závery

Vedecké závery

Súčasťou posúdenia konania o postúpení veci podľa článku 31 pre sartany s tetrazolovým kruhom bolo odporúčanie výboru, aby sa preskúmali podmienky pre sartany s tetrazolovým kruhom s cieľom zohľadniť odporúčania z článku 5 ods. 3 o nitrozamínoch. EK odoslala 29. júla 2020 list agentúre EMA, v ktorom požadovala posúdenie vplyvu výsledku posúdenia nitrozamínov podľa článku 5 ods. 3 prijatého 25. júna 2020 na základe stanoviska výboru CHMP z 31. januára 2019 na účely vedeckého posúdenia a preskúmania podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vzhľadom na antagonisty receptora angiotenzínu II (sartany) obsahujúce tetrazolovú skupinu (EMA/H/A-31/1471).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Na základe získaných poznatkov o prítomnosti nitrozamínov v liekoch od postúpenia veci týkajúceho sa sartanov a s prihliadnutím na posúdené údaje v rámci preskúmania podľa článku 5 ods. 3, najmä vzhľadom na metodiku výpočtu limitov v prípade (poly)kontaminácie a na potenciálne hlavné príčiny, výbor CHMP usúdil, že výsledok postúpenia veci týkajúceho sa sartanov treba zmeniť vzhľadom na výsledok preskúmania podľa článku 5 ods. 3. Vzhľadom na to, že prípad týkajúci sa sartanov je veľmi dobre preštudovaný a procesy použité pre API boli identifikované ako základná a často jediná hlavná príčina, CHMP zastáva názor, že neexistuje konkrétny aspekt, ktorý by zaručil všeobecnú výnimku pre sartany s tetrazolovým kruhom.

V preskúmaní podľa článku 5 ods. 3 výbor CHMP nepodporil prístup kontroly nitrozamínov na základe analýzy (t. j. technického limitu uplatneného na hladinu účinnej farmaceutickej zložky), keďže nezohľadňuje toxikologické údaje, a limity môžu byť rôzne podľa jednotlivých nitrozamínov, čo by mohlo viesť aj k rôznym skutočným vystaveniam v závislosti od dennej dávky lieku. Hladinu nitrozamínov treba tiež obvykle kontrolovať v hotovom lieku, keďže sa objavili niektoré hlavné príčiny, ktoré súvisia s výrobou hotového lieku. Kontrolný bod pre nitrozamíny treba vybrať takým spôsobom, aby zaisťoval prítomnosť nečistoty v hotovom lieku pod prijateľným limitom.

Výbor CHMP sa preto domnieva, že odporúčania prijaté v preskúmaní podľa článku 5 ods. 3 sú relevantné aj pre sartany s tetrazolovým kruhom.

Vzhľadom na vyššie uvedené dospel výbor CHMP k záveru, že pomer prínosu a rizika antagonistov receptora angiotenzínu II (sartanov) obsahujúcich tetrazolovú skupinu (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) je priaznivý pod podmienkou zmien podmienok týkajúcich sa povolení na uvedenie na trh, ako je uvedené vyššie.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Keďže:

- výbor CHMP vzal do úvahy list od EK pre agentúru EMA z 29. júla 2020,
- výbor CHMP preskúmal podmienky z postupu na základe článku 31 smernice 2001/83/ES pre antagonisty receptora angiotenzínu II (sartany) obsahujúce tetrazolovú skupinu (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) v rámci odporúčaní z preskúmania podľa článku 5 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 o nitrozamínových nečistotách v liekoch na humánne použitie,
- výbor CHMP usúdil, že neexistuje špecifický aspekt, ktorý by zaručil všeobecnú výnimku pre sartany s tetrazolovým kruhom, a súhlasil s presunom špecifikácií NDMA (N-

nitrozodimetylamín) a NDEA (N-nitrozodietylamín) z účinnej látky na hotový liek s limitom podľa zásad v usmernení ICH M7(R1) pre látky „kohorty obáv“ pri vystavení počas života,

- okrem toho je možné uplatniť aj odporúčania v článku 5 ods. 3 o viacnásobných kontamináciách nitrozamínom, vynechaní testovania a možnosti periodického testovania,
- vo všeobecnosti môže posúdenie rizika hotových liekov s obsahom sartanov s tetrazolovým kruhom sledovať lehoty výzvy na preskúmanie liekov obsahujúcich chemicky vyrobené liečivá, a to s prihliadnutím na úsilie potrebné na úplné vysvetlenie potenciálnych rizík a vykonanie testovania, napr. v prípade iných nitrozamínov. Konečný termín na poskytnutie posúdenia rizika pre liečivo však môže ostať zachovaný na dobu dvoch rokov od pôvodného rozhodnutia Komisie, keďže je možné očakávať, že držitelia rozhodnutia o registrácii (MAH) už dosiahli pokrok, pokiaľ ide o splnenie tejto podmienky.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP sa preto domnieva, že pomer prínosu a rizika antagonistov receptora angiotenzínu II (sartanov) obsahujúcich tetrazolovú skupinu (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) ostáva priaznivý za predpokladu zmeny vyššie opísaných podmienok.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre antagonisty receptora angiotenzínu II (sartany) obsahujúce tetrazolovú skupinu (candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan a valsartan).