

**Priloga I**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Odbor je v sklopu ocene v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 31 za sartane s tetrazolovim obročem priporočil, da je treba pogoje za sartane s tetrazolovim obročem pregledati z upoštevanjem priporočil člena 5(3) o nitrozaminih. Evropska komisija je 29. julija 2020 agenciji EMA poslala dopis z zahtevo po oceni vpliva izida ocene v skladu s členom 5(3) o nitrozaminih, sprejete 25. junija 2020, na mnenje odbora CHMP z dne 31. januarja 2019 glede znanstvene ocene in pregleda v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES o antagonistih receptorjev za angiotenzin II (sartanih), ki vsebujejo tetrazolno skupino (EMA/H/A-31/1471).

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Na podlagi pridobljenega znanja o prisotnosti nitrozaminov v zdravilih od napotitve za sartane in z upoštevanjem podatkov, ocenjenih v sklopu pregleda v skladu s členom 5(3), zlasti v povezavi z metodologijo za izračunavanje mejnih vrednosti v primeru (poli)kontaminacije in morebitnimi osnovnimi vzroki, je odbor CHMP presodil, da je treba izid napotitve za sartane spremeniti z upoštevanjem izida pregleda v skladu s členom 5(3). Z upoštevanjem, da je primer sartanov zelo dobro preučen in da so bili postopki za učinkovine identificirani kot glavni in pogosto edini osnovni vzrok, odbor CHMP meni, da ni posebnega vidika, ki bi upravičeval splošno izjemo za sartane s tetrazolovim obročem.

V pregledu v skladu s členom 5(3) odbor CHMP ni podprl pristopa za nadzor nitrozaminov na podlagi analitske zmogljivosti (tj. tehnične meje, uporabljene na ravni učinkovine), saj se pri tem ne upoštevajo toksikološki podatki, mejne vrednosti pa se lahko med različnimi nitrozamini razlikujejo, nadalje pa bi to lahko privedlo do različnih dejanskih izpostavljenosti glede na dnevni odmerek zdravila. Nitrozamine je treba običajno nadzorovati tudi na ravni končnega zdravila, saj se je razkrilo več osnovnih vzrokov, ki so povezani s proizvodnjo končnega zdravila. Nadzorno točko za nitrozamine je treba izbrati tako, da bo zagotavljala prisotnost nečistote v končnem zdravilu pod sprejemljivo mejno vrednost.

Odbor CHMP torej meni, da so priporočila, sprejeta v pregledu v skladu s členom 5(3), pomembna tudi za sartane s tetrazolovim obročem.

Glede na navedeno je odbor CHMP zaključil, da je razmerje med koristmi in tveganji antagonistov receptorjev angiotenzina II (sartanov), ki vsebujejo tetrazolovo skupino (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.

### Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je upošteval dopis Evropske komisije agenciji EMA z dne 29. julija 2020;
- odbor CHMP je pregledal pogoje iz postopka v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za antagoniste receptorjev angiotenzina II (sartane), ki vsebujejo tetrazolovo skupino (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan) v okviru priporočil pregleda v skladu s členom 5(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 o nitrozaminskih nečistotah v zdravilih za uporabo v humani medicini;
- odbor CHMP je presodil, da ni posebnega vidika, ki bi upravičil splošno izjemo za sartane s tetrazolovim obročem, in se je strinjal s premikom specifikacije za N-nitrozodimetilamin

(NDMA) in N-nitrozodietilamin (NDEA) z učinkovine na končno zdravilo, z mejno vrednostjo v skladu z načeli smernic ICH M7(R1) za snovi iz skupine, ki vzbuja zaskrbljenost, z vseživljenjsko izpostavljenostjo;

- poleg tega veljajo tudi priporočila v skladu s členom 5(3) o večkratni kontaminaciji z nitrozamini, neizvajanju testiranja in možnosti izpustitve testiranja;
- na splošno lahko ocena tveganja za končna zdravila, ki vsebujejo sartane s tetrazolovim obročem, sledi časovnici poziva k pregledu zdravil, ki vsebujejo kemijsko izdelane učinkovine, z upoštevanjem prizadevanj, potrebnih za popolno razjasnitev morebitnih tveganj in izvedbo testiranja, npr. za druge nitrozamine; rok za predložitev ocene tveganja za učinkovino lahko ostane dve leti po prvotnem sklepu Komisije, saj se lahko pričakuje, da so imetniki dovoljenj za promet z zdravilom pri izpolnjevanju tega pogoja že naredili določen napredek.

### **Mnenje odbora CHMP**

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med koristmi in tveganji antagonistov receptorjev angiotenzina II, ki vsebujejo tetrazolovo skupino (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan), še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisani pogoji.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z antagonisti receptorjev angiotenzina II (sartani), ki vsebujejo tetrazolovo skupino (kandesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan).